

Pengantar kuliah

**FORMULASI DAN TEKNOLOGI
SEDIAAN NON SOLID**

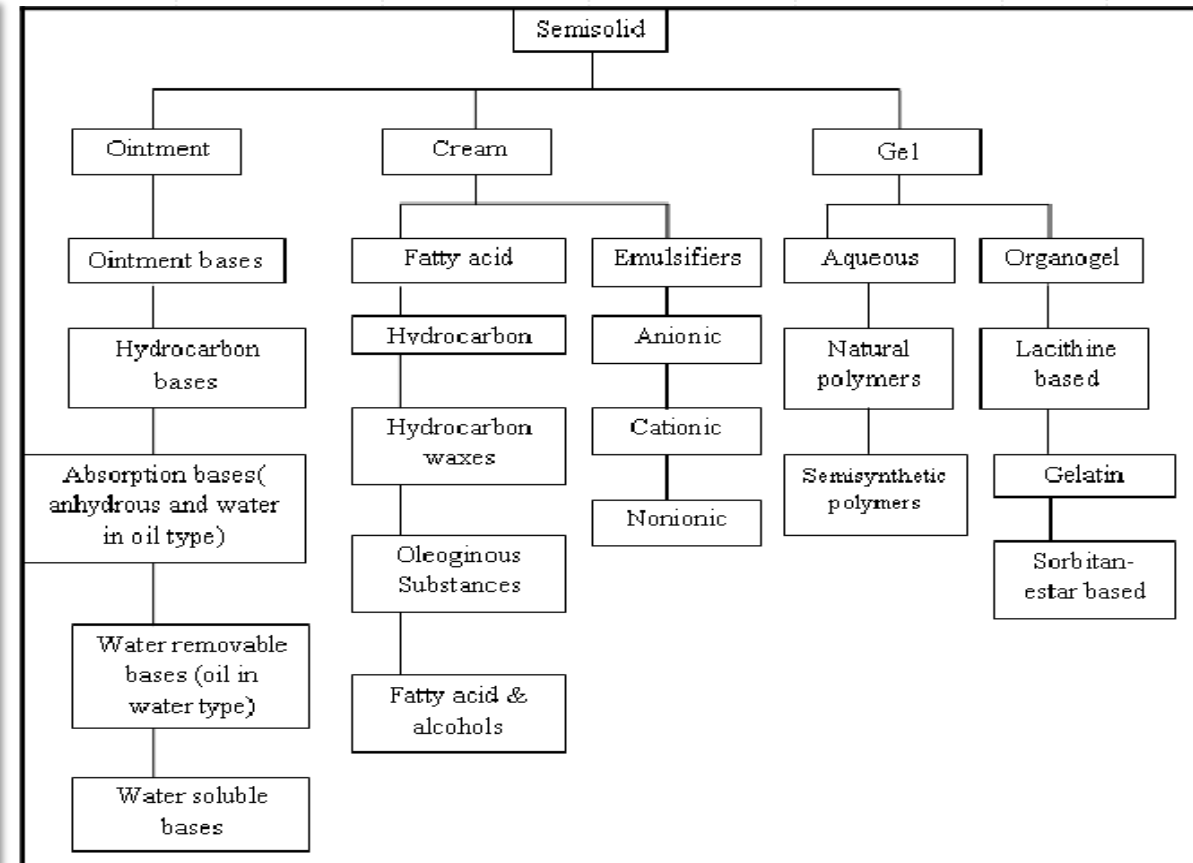
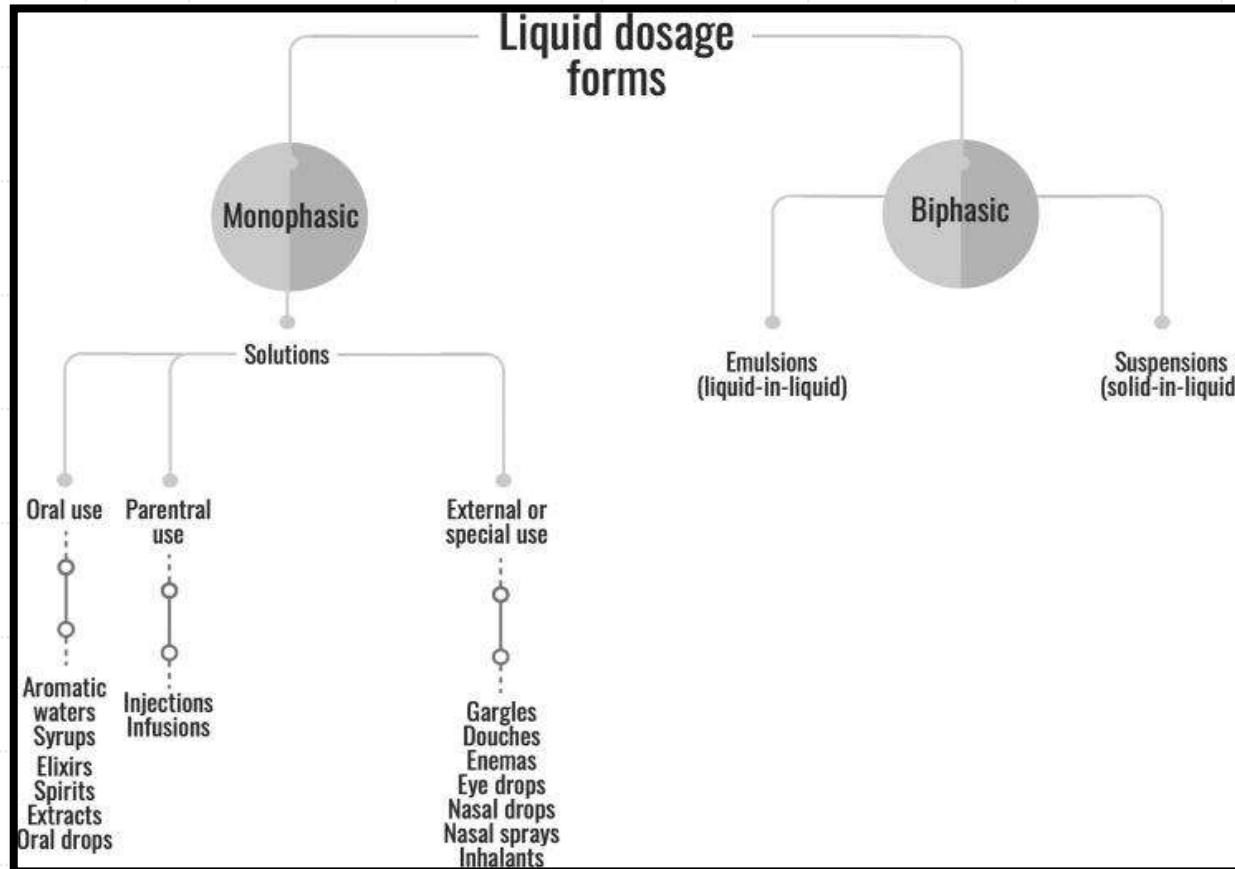
apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech



**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**

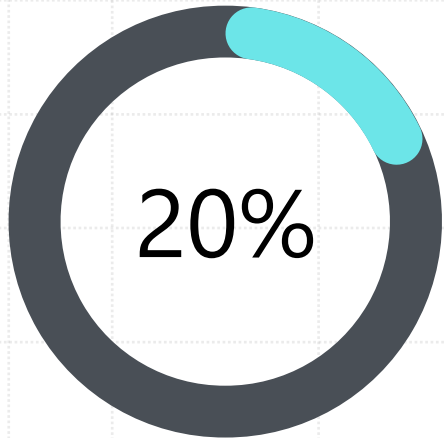
Formulasi dan Teknologi Sediaan Non Solid

Mata kuliah Formulasi dan Teknologi Sediaan Non Solid akan memberikan pengetahuan mengenai teori, formulasi dan evaluasi yang meliputi sediaan larutan, suspensi, emulsi, dan sediaan transdermal berupa sediaan semisolid (cream, salep, pasta, gel), patch dan film forming.

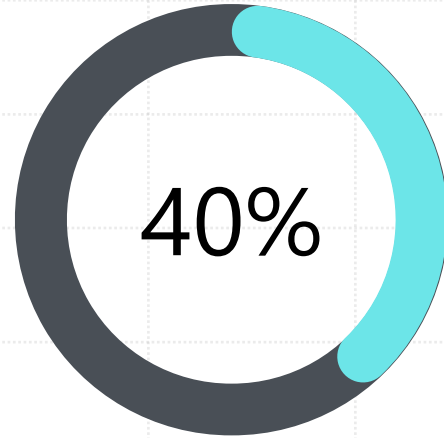


Ketentuan Perkuliahan

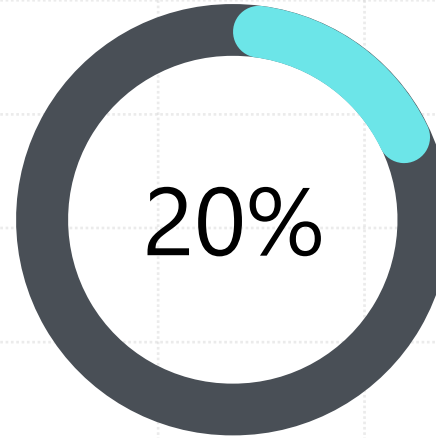
- Hadir tepat waktu. Toleransi keterlambatan 20 menit.
- Jumlah kehadiran 75% untuk mengikuti UTS dan UAS (maksimal 3x absen).
 - Melanggar = tidak boleh ikut UAS
- Tatap muka dan online



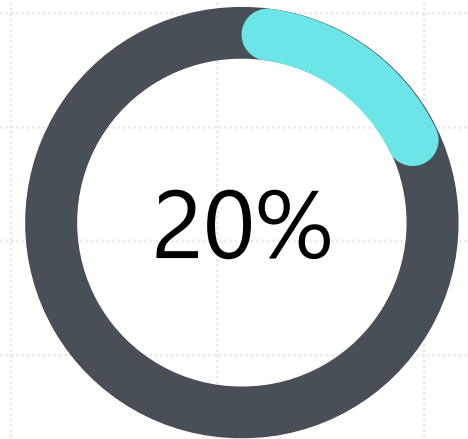
Keaktifan



Tugas



UTS



UAS

Sistem Perkuliahan

Tim Teaching

- apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech. (Koordinator)
- apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M. Farm

UTS

konsep formulasi sediaan non solid

formulasi sediaan larutan

formulasi sediaan suspensi

formulasi sediaan emulsi

lingkup Sediaan topikal

formulasi dan teknologi pembuatan *cream* dan *lotion*

formulasi dan teknologi pembuatan Salep/unguenta dan pasta

UAS

formulasi dan teknologi pembuatan gel

Tugas Mahasiswa

Tugas Mahasiswa

Tugas Mahasiswa

Tugas Mahasiswa

Tugas Mahasiswa

Rencana Tugas Mahasiswa

Makalah dan presentasi

- Pembagian kelompok
- Pemilihan materi

No	TOPIK	JADWAL PRESENTASI
1	Larutan	PERTEMUAN 11
2	Suspensi	PERTEMUAN 11
3	Emulsi	PERTEMUAN 12
4	Sediaan Semisolid : Cream	PERTEMUAN 12
5	Sediaan Semisolid : Lotion	PERTEMUAN 13
6	Sediaan Semisolid : Salep	PERTEMUAN 13
7	Sediaan Semisolid : Gel	PERTEMUAN 14
8	Sediaan Semisolid : Gel	PERTEMUAN 14
9	Sediaan Topikal : Film Forming	PERTEMUAN 15
10	Sediaan Topikal : Patch	PERTEMUAN 15



Referensi

1. Departemen Kesehatan RI, Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020
2. Allen, L. & Ansel, H. C. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
3. Aulton, M. E. & Taylor, K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th Edition. Elsevier Health Sciences, 2018.
4. Gad, S.C., *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience. 2007.
5. Niazi, S. K. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Third Edition: Liquid Products*. CRC Press, 2019.
6. Niazi, S. K. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Semisolid Products*. CRC Press, 2016.



STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA

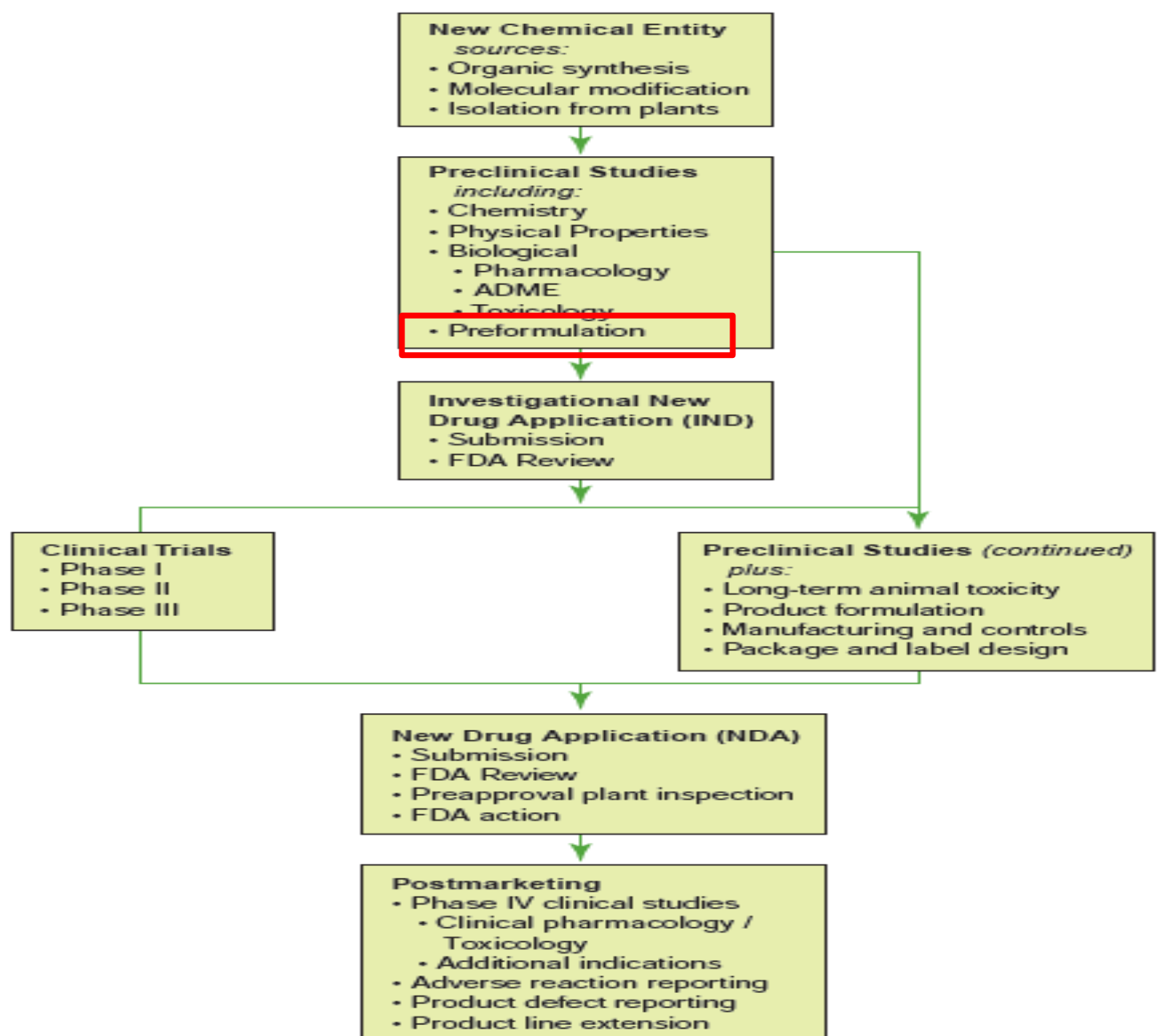
FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN NON-SOLID

Pertemuan I

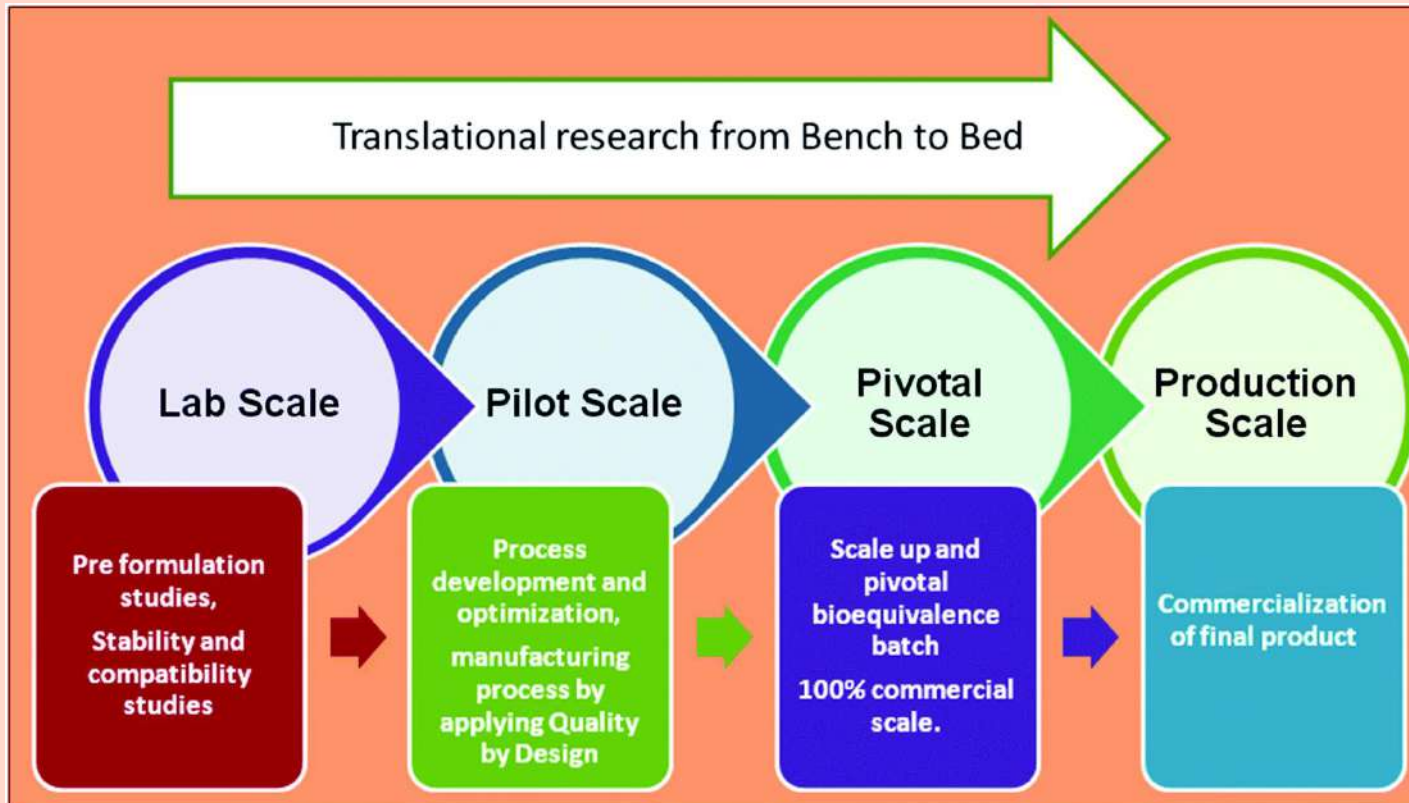
apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech.

- a. Definisi preformulasi
- b. Studi preformulasi
- c. Sediaan non - solid

Pendahuluan



Definisi Preformulasi



This Photo by Unknown Author is licensed under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Preformulasi adalah tahap awal dalam pengembangan obat dan bentuk sediaan sebelum formulasi yang tepat.

Preformulasi bertujuan untuk mengoptimalkan proses pengembangan calon obat menjadi produk obat.

Preformulasi meliputi pengkajian tentang karakteristik / sifat-sifat dari bahan obat dan bahan tambahan obat yang akan diformulasi.

Pertimbangan Umum dalam Desain Bentuk Sediaan

Farmakodinamik

- Tujuan terapetik
- Efek toksik
- Reaksi merugikan dari molekul obat kandidat.

Obat / Zat Aktif

- Karakteristik fisiko-kimia dari molekul kandidat obat

Produk obat

- Bioavailabilitas
- Farmakokinetik
- Rute pemberian
- Bentuk sediaan obat yang diinginkan
- Dosis yang diinginkan dari molekul obat kandidat

Pasien

- Kepatuhan dan penerimaan produk obat akhir

Manufaktur

- Biaya
- Ketersediaan bahan baku farmasi
- Stabilitas dan kualitas

Studi Preformulasi

1. Kelarutan obat

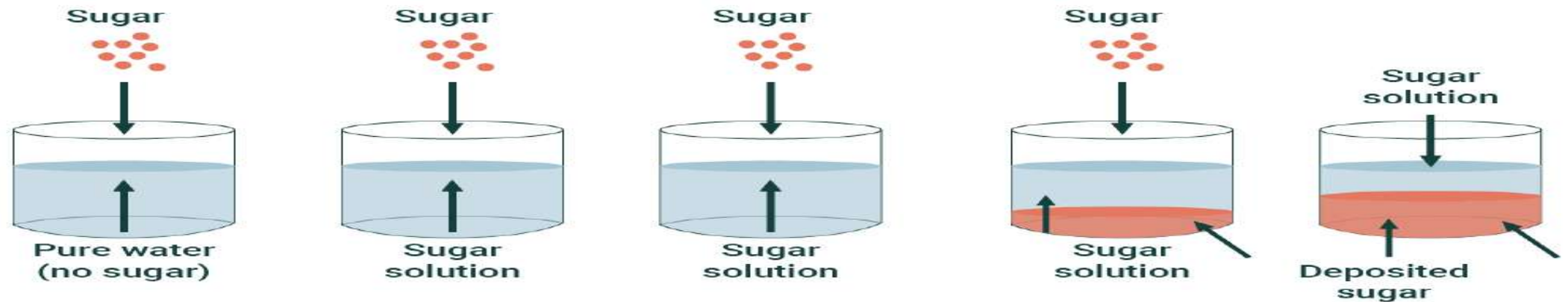
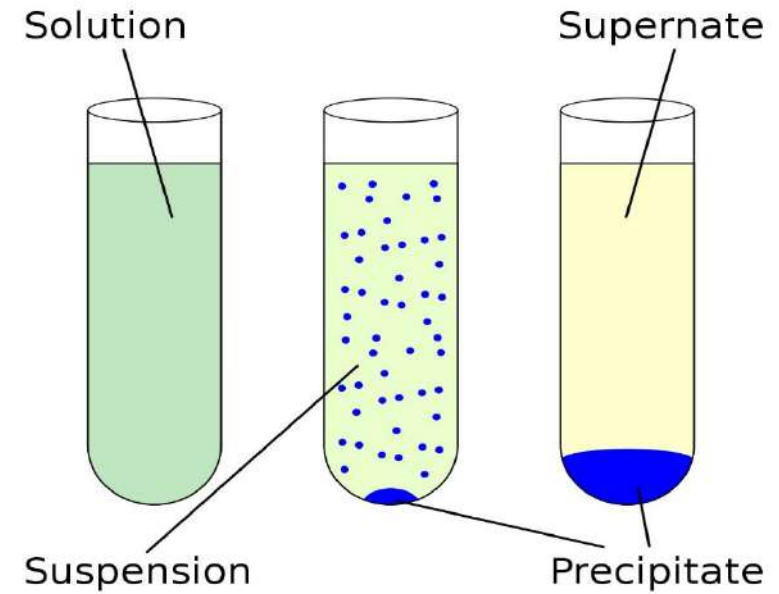
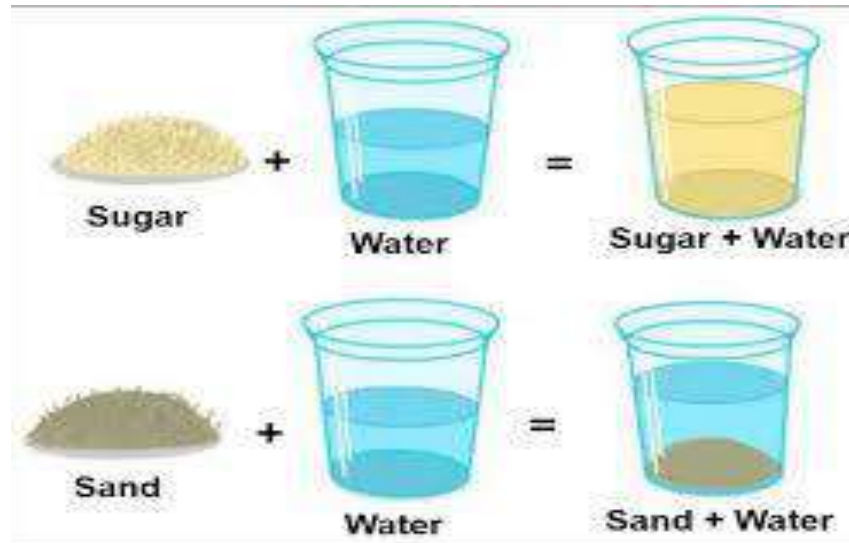
Kelarutan atau solubilitas merupakan kemampuan suatu zat kimia tertentu, zat terlarut (solute), untuk larut dalam suatu pelarut (solvent)

- Suatu zat obat yang diberikan melalui rute apapun harus memiliki kelarutan dalam air untuk penyerapan sistemik dan respon terapeutik.
- Senyawa yang sukar larut mungkin menunjukkan penyerapan yang tidak lengkap, tidak menentu, dan/atau lambat dan menghasilkan respons minimal pada dosis yang diinginkan.
- Peningkatan kelarutan dalam air dapat dicapai dengan menyiapkan turunan yang lebih larut dari senyawa induk, seperti garam atau ester, dengan kompleksasi kimia, atau dengan mengurangi ukuran partikel obat.

DESCRIPTIVE SOLUBILITIES (I.P.)	
Description	Parts of solvent required for one part of solute
Very soluble	< 1
Freely soluble	1 - 10
Soluble	10 - 30
Sparingly soluble	30 - 100
Slightly soluble	100 - 1000
Very slightly soluble	1000 - 10,000
Insoluble	> 10,000

Studi Preformulasi

1. Kelarutan obat

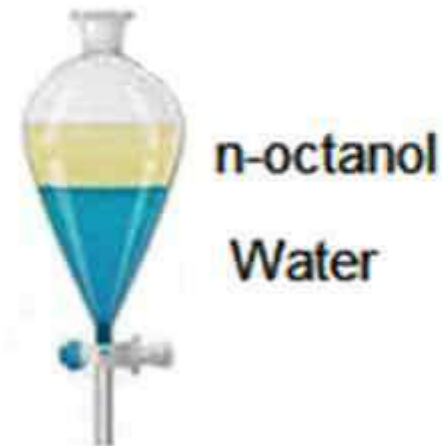
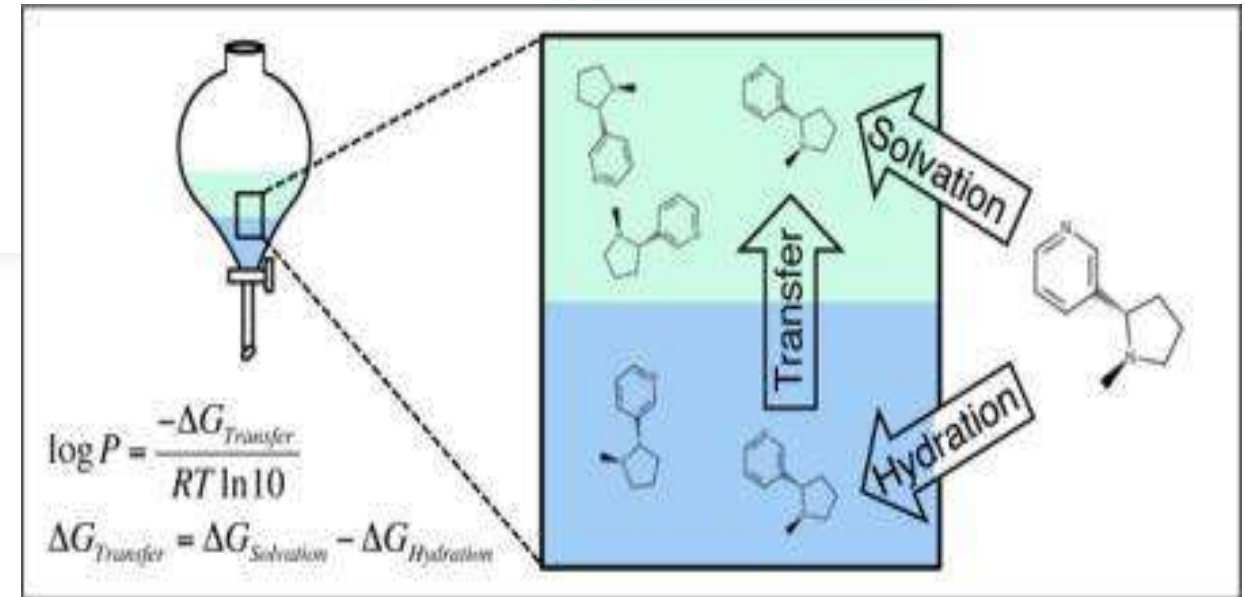


Studi Preformulasi

2. Koefisien partisi

Koefisien partisi obat adalah ukuran distribusi obat dalam sistem fase lipofilik-hidrofilik dan menunjukkan kemampuan obat untuk menembus sistem multifase biologis.

- Untuk menghasilkan respon farmakologis, molekul obat pertama-tama harus melintasi membran biologis protein dan lipid, yang bertindak sebagai penghalang lipofilik untuk banyak obat.
- Kemampuan molekul obat untuk menembus penghalang ini sebagian didasarkan pada bagian yang suka lipid (lipofilik) dibandingkan bagian yang suka air (hidrofilik).

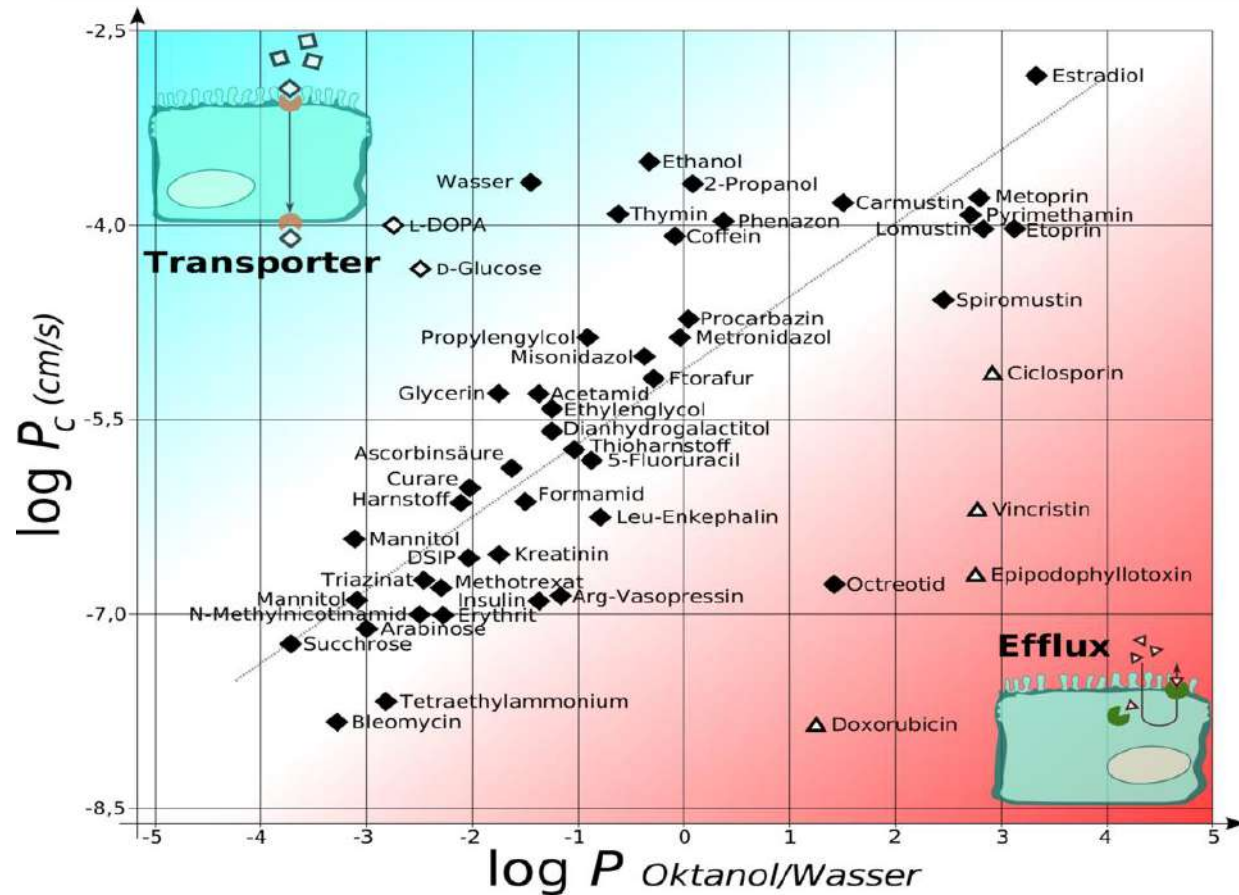


$$P = \frac{\text{Concentration of drug in octanol phase}}{\text{Concentration of drug in water phase}}$$

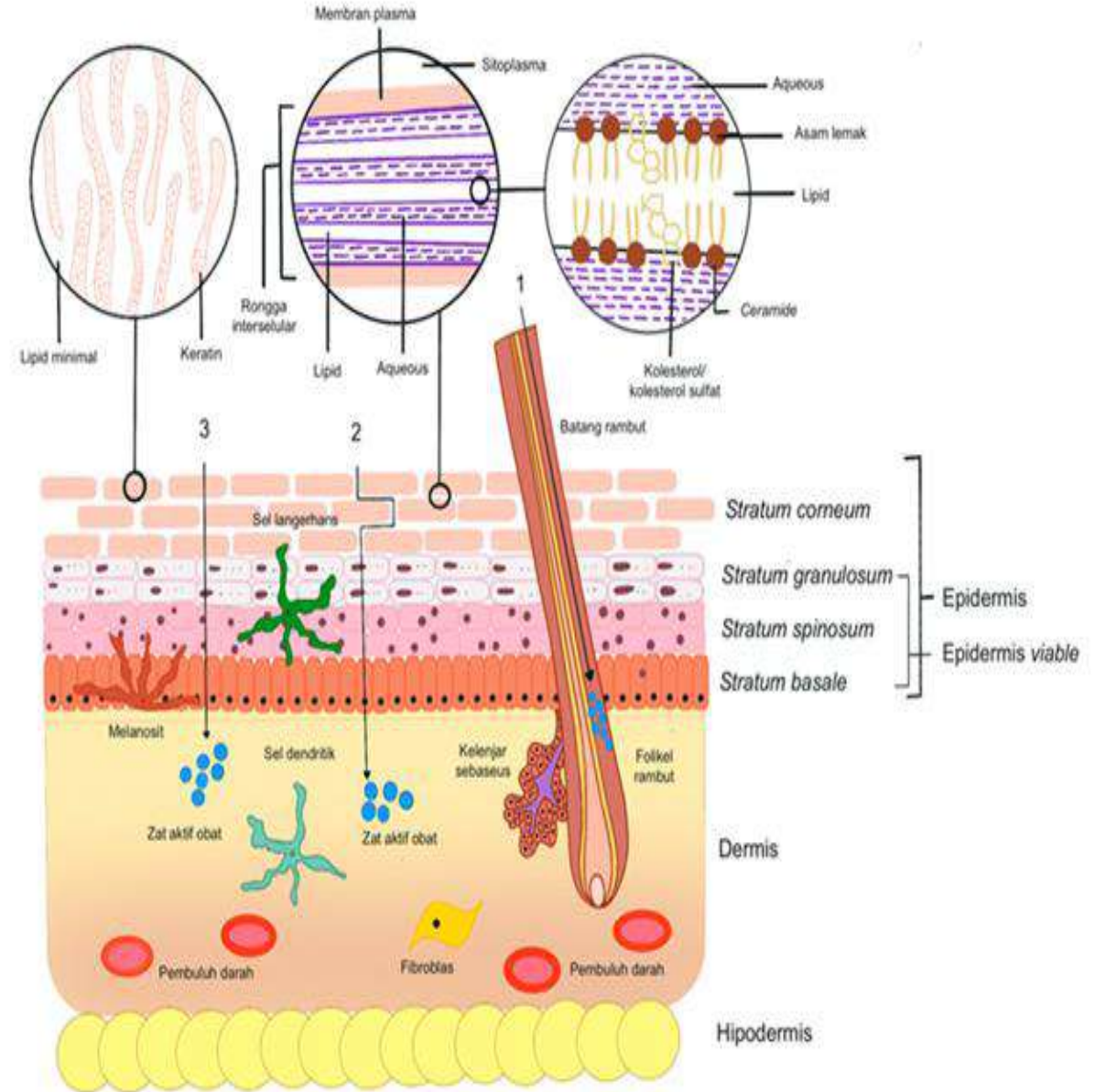
$$\log P = \log \left(\frac{[C]_{\text{Octanol}}}{[C]_{\text{Water}}} \right)$$

Studi Preformulasi

2. Koefisien partisi



Drug permeability in brain capillaries (y axis) as a function of partition coefficient (x axis)

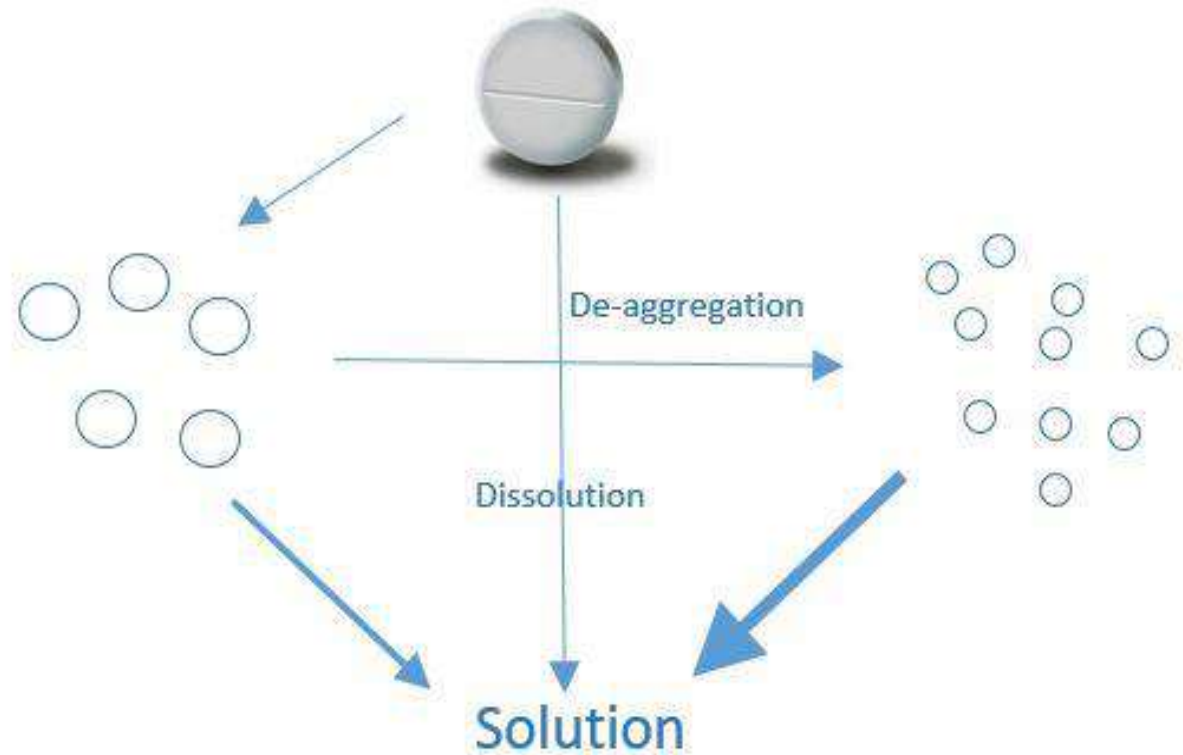


Studi Preformulasi

3. Laju disolusi

Laju disolusi merupakan kecepatan zat obat larut dalam media.

- Data laju disolusi, data kelarutan obat, konstanta disolusi, dan koefisien partisi, dapat memberikan indikasi potensi absorpsi obat.
- Beberapa hal yang mempengaruhi laju disolusi yaitu sifat kimia (bentuk asam, basa, atau garam) dan sifat fisika (misalnya ukuran partikel).

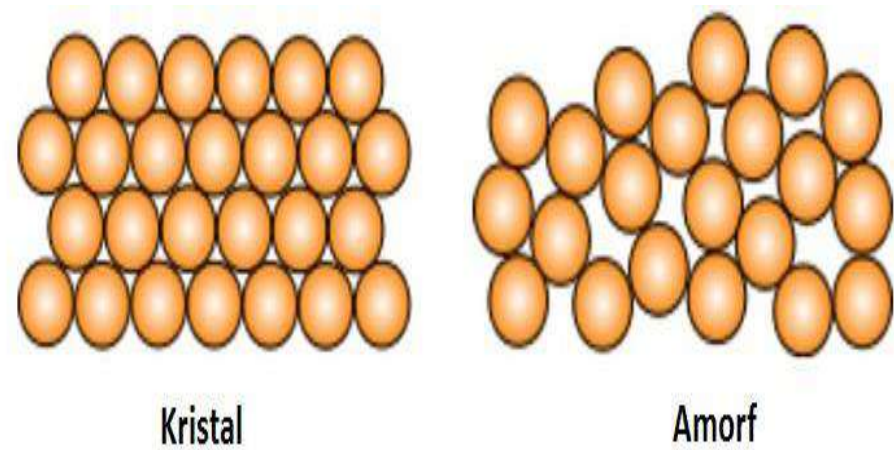


Studi Preformulasi

4. Bentuk fisik

Bentuk kristal atau amorf dan/atau ukuran partikel obat bubuk dapat mempengaruhi laju disolusi serta laju dan tingkat penyerapan untuk sejumlah obat.

- Misalnya, dengan mengurangi ukuran partikel dan meningkatkan kehalusan bubuk, luas permukaan meningkat, laju disolusinya di usus meningkat (melalui paparan obat yang lebih besar ke cairan gastrointestinal) dan penyerapan biologisnya meningkat.
- Ukuran partikel yang kecil dan terkontrol juga penting untuk obat yang diberikan ke paru-paru melalui inhalasi. Semakin kecil partikel, semakin dalam penetrasi ke dalam alveoli. Jadi, dengan kontrol selektif parameter fisik obat, respons biologis dapat dioptimalkan.



Studi Preformulasi

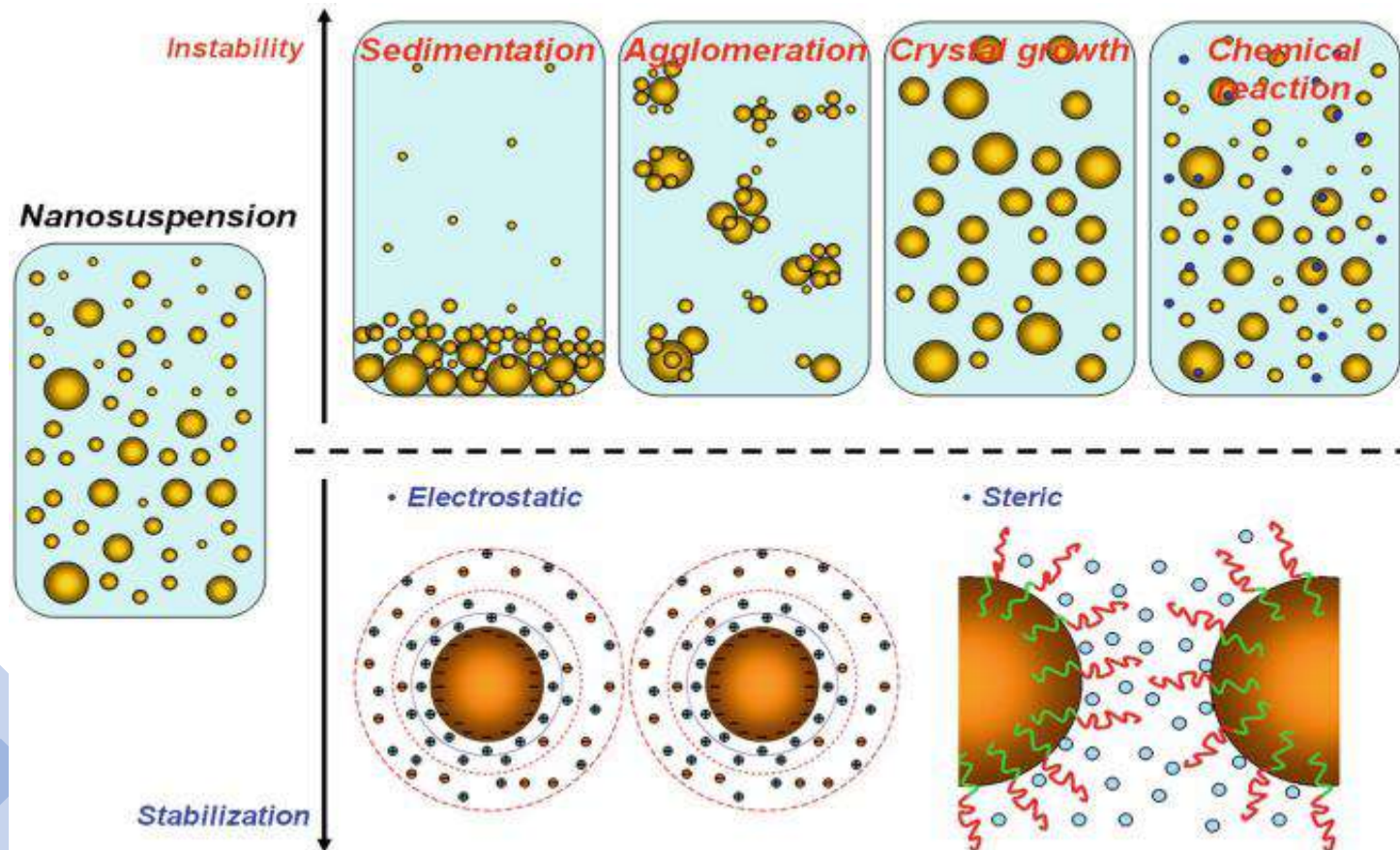
5. Stabilitas

- a. Untuk obat yang diberikan, satu jenis struktur kristal dapat memberikan stabilitas yang lebih besar daripada struktur lain.
- b. Untuk obat yang rentan terhadap dekomposisi oksidatif, penambahan zat penstabil antioksidan ke dalam formulasi mungkin diperlukan untuk melindungi potensinya.
- c. Untuk obat mudah terhidrolisis, perlindungan terhadap kelembaban dalam formulasi, pemrosesan, dan pengemasan mungkin diperlukan untuk mencegah dekomposisi.
- d. Pengujian stabilitas obat pada berbagai suhu, kondisi kelembaban relatif (RH), dan lingkungan cahaya, udara, dan pengemasan.
- e. Informasi tersebut sangat penting dalam mengembangkan instruksi label untuk penggunaan dan penyimpanan, menetapkan tanggal kedaluwarsa produk, dan pengemasan dan pengiriman.



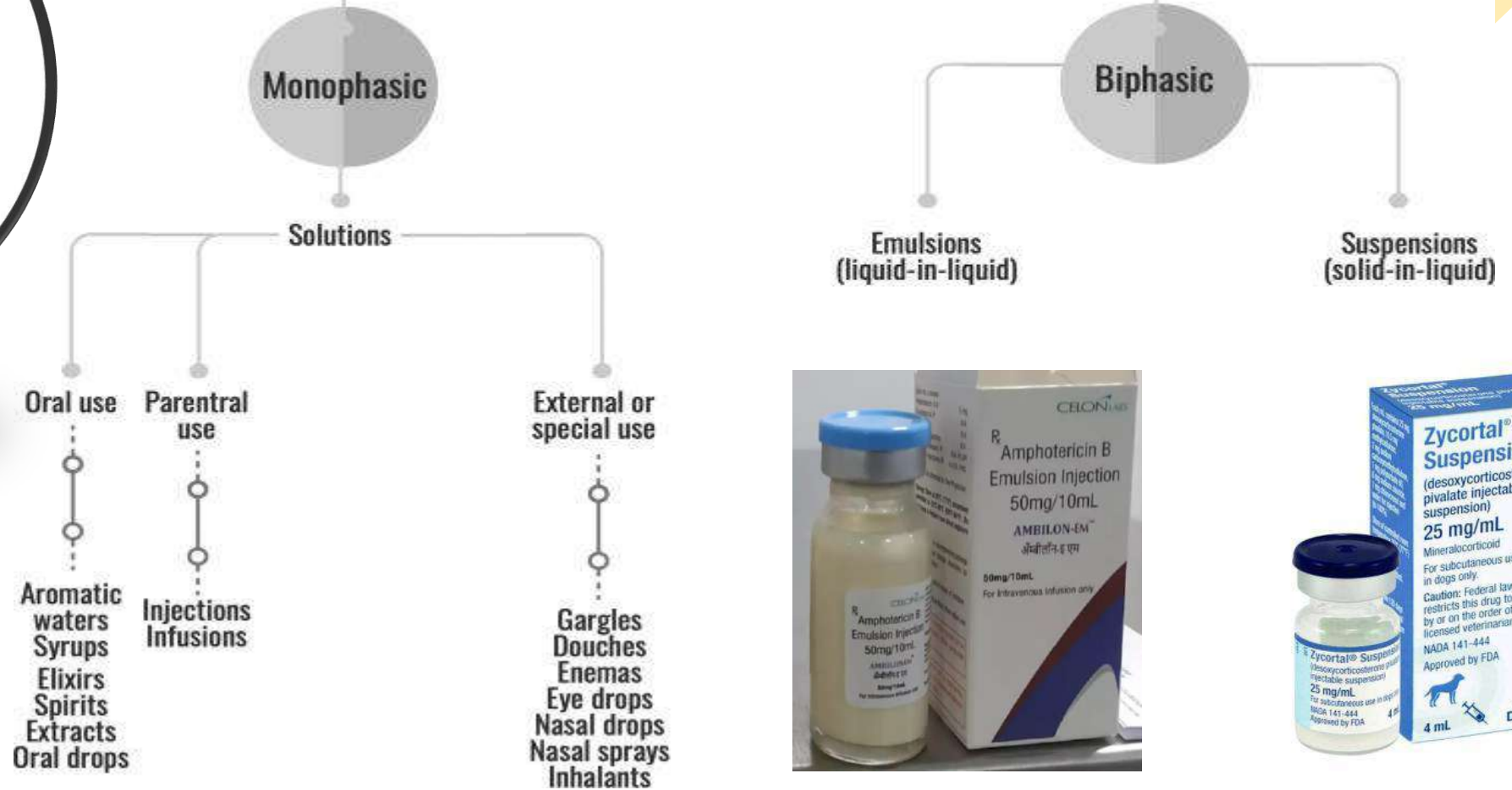
Studi Preformulasi

5. Stabilitas

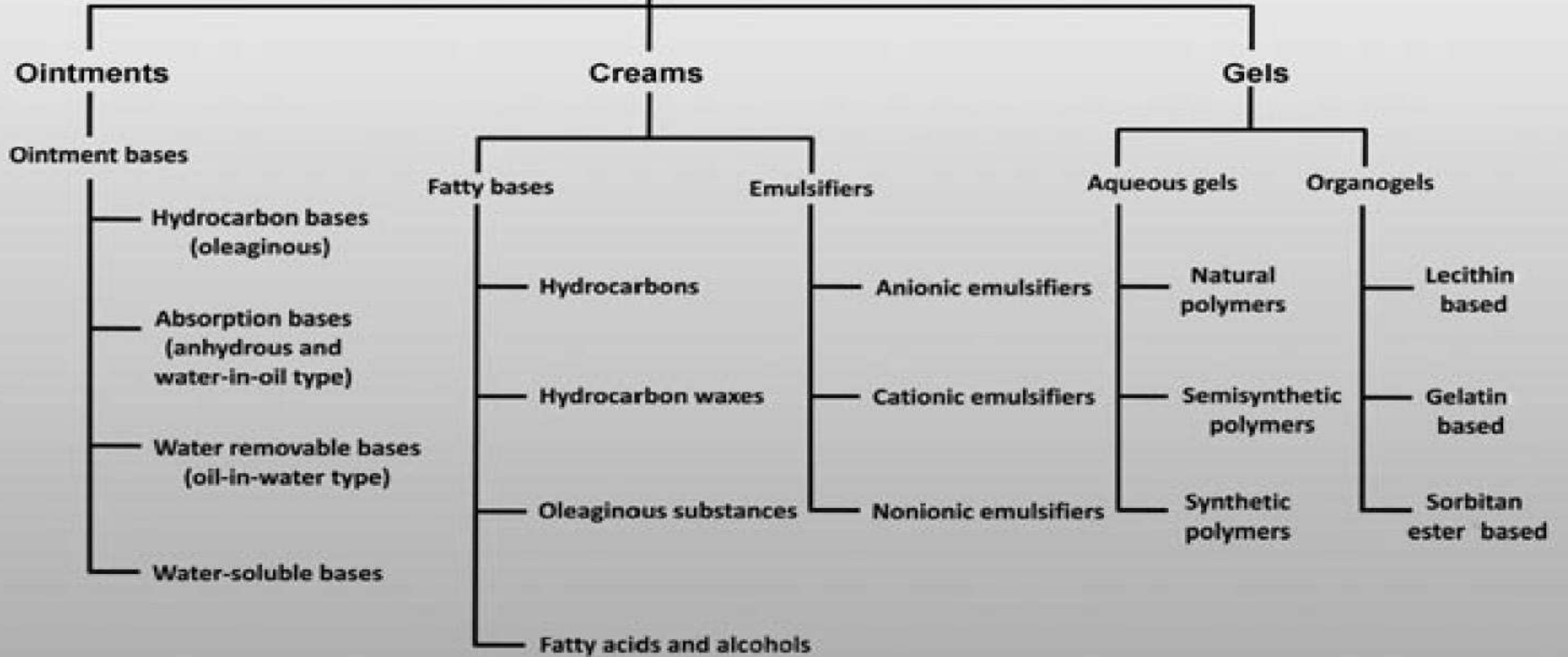




Liquid dosage forms

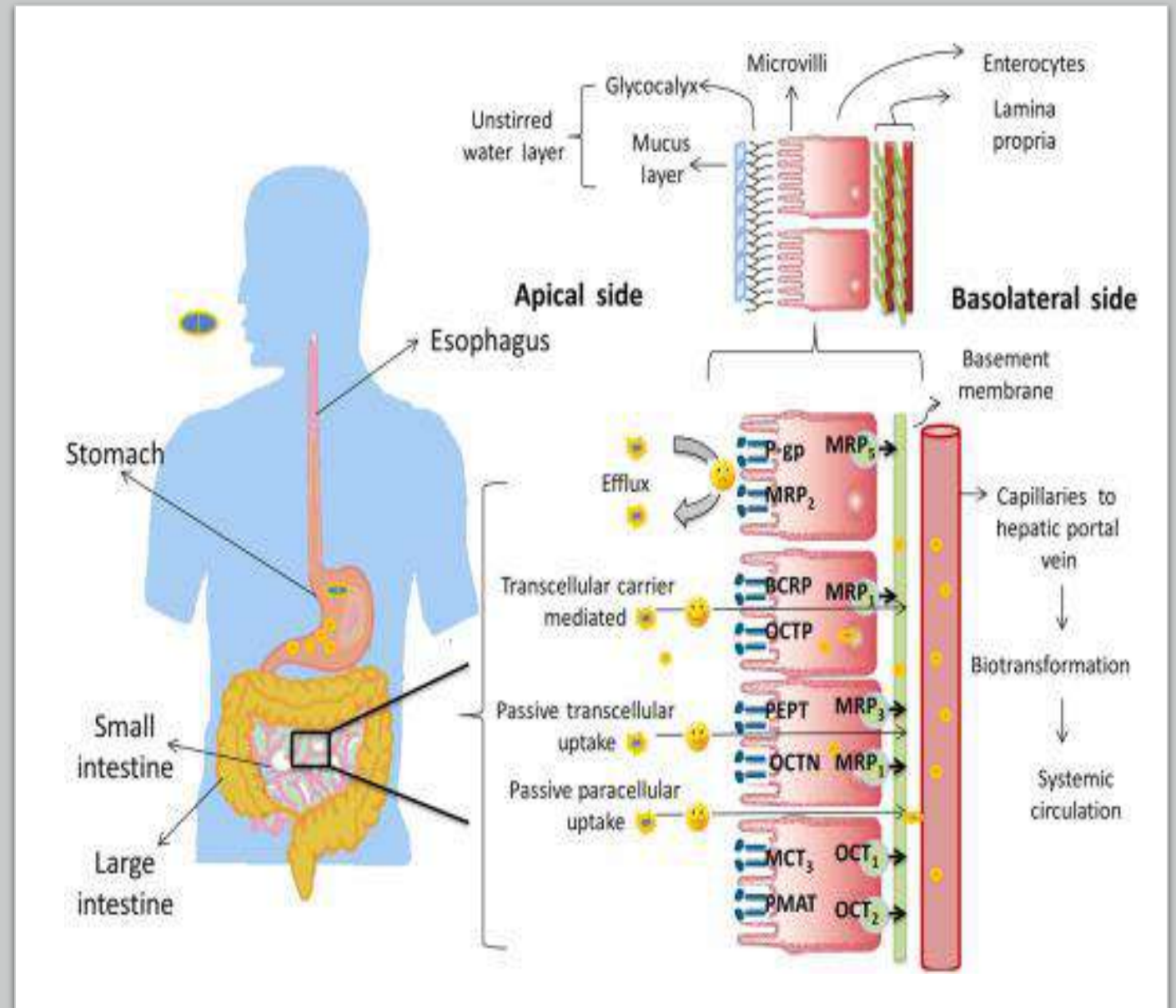


Semisolids

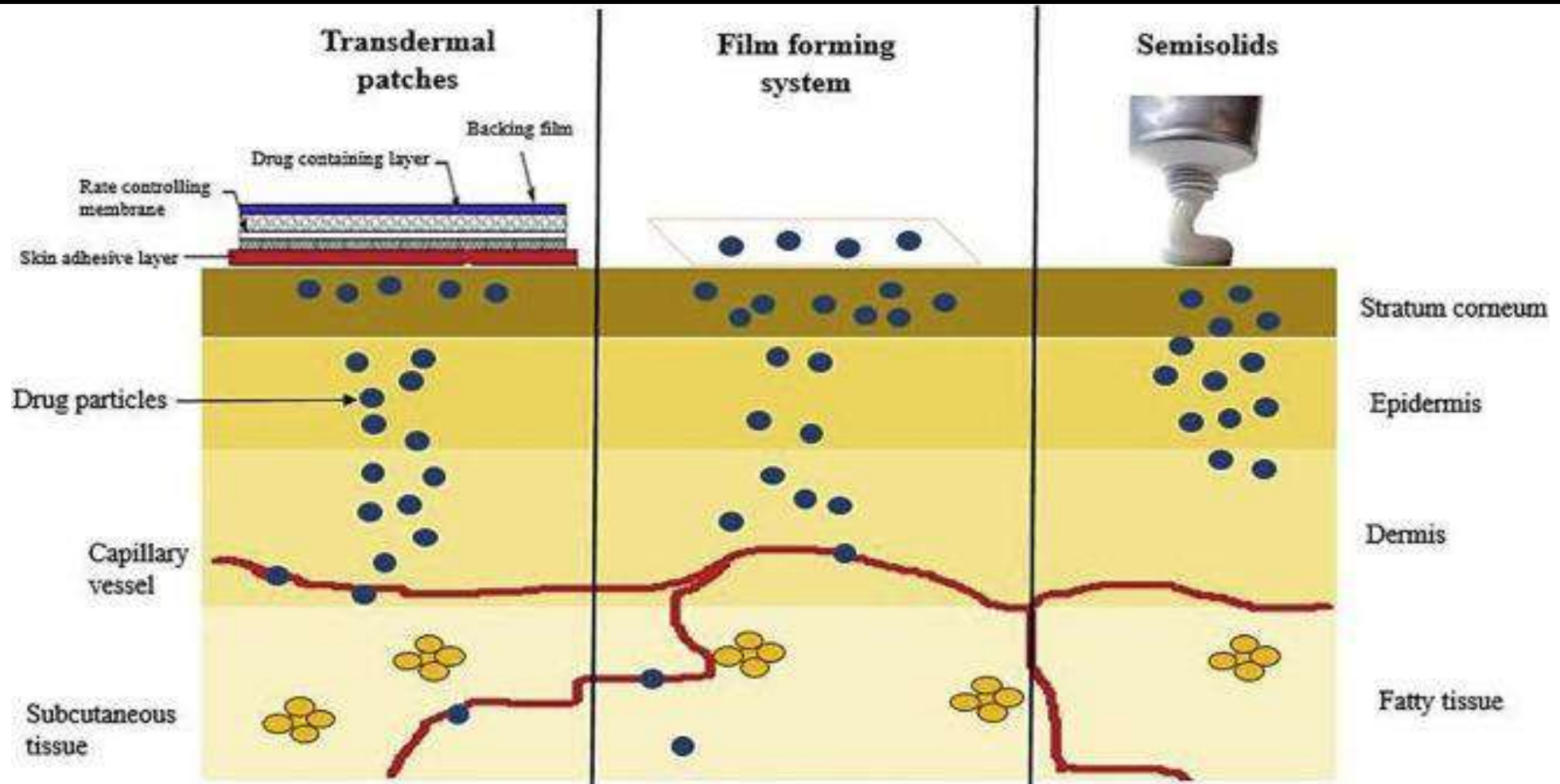


Rute per oral

B. Shekhawat P, B. Pokharkar V. *Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility and permeability hurdles.* Acta Pharmaceutica Sinica B. 2017 May 1;7(3):260–80.



Rute Topikal



Kathe K, Kathpalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017 Nov 1;12(6):487–97.

Solid dosage forms

- Antiadherents
- Binders
- Coating agents
- Disintegrants
- Fillers
- Lubricants
- Glidants
- Sorbents
- Solubilizing agents
- Vehicles
- Preservatives
- Organoleptic additives as colors, flavors, sweeteners

Liquid dosage forms

- Solvents
- Cosolvents
- Buffers
- Preservatives
- Wetting agents
- Surfactants
- Antifoaming agents
- Thickening agents
- Plasticizers

Semisolid dosage forms

- Bases/structure forming agents
- Preservatives
- Antioxidants
- Solubilizers
- Gelling agents
- Emollients
- Penetration enhancers

Nano formulations

- Polymers
- Lipids
- Crosslinkers
- Gelling agents
- Mucoadhesive agents
- Cryoprotectants
- Preservatives
- Stabilizers



FTS – Non Solid

Pertemuan 2

apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech

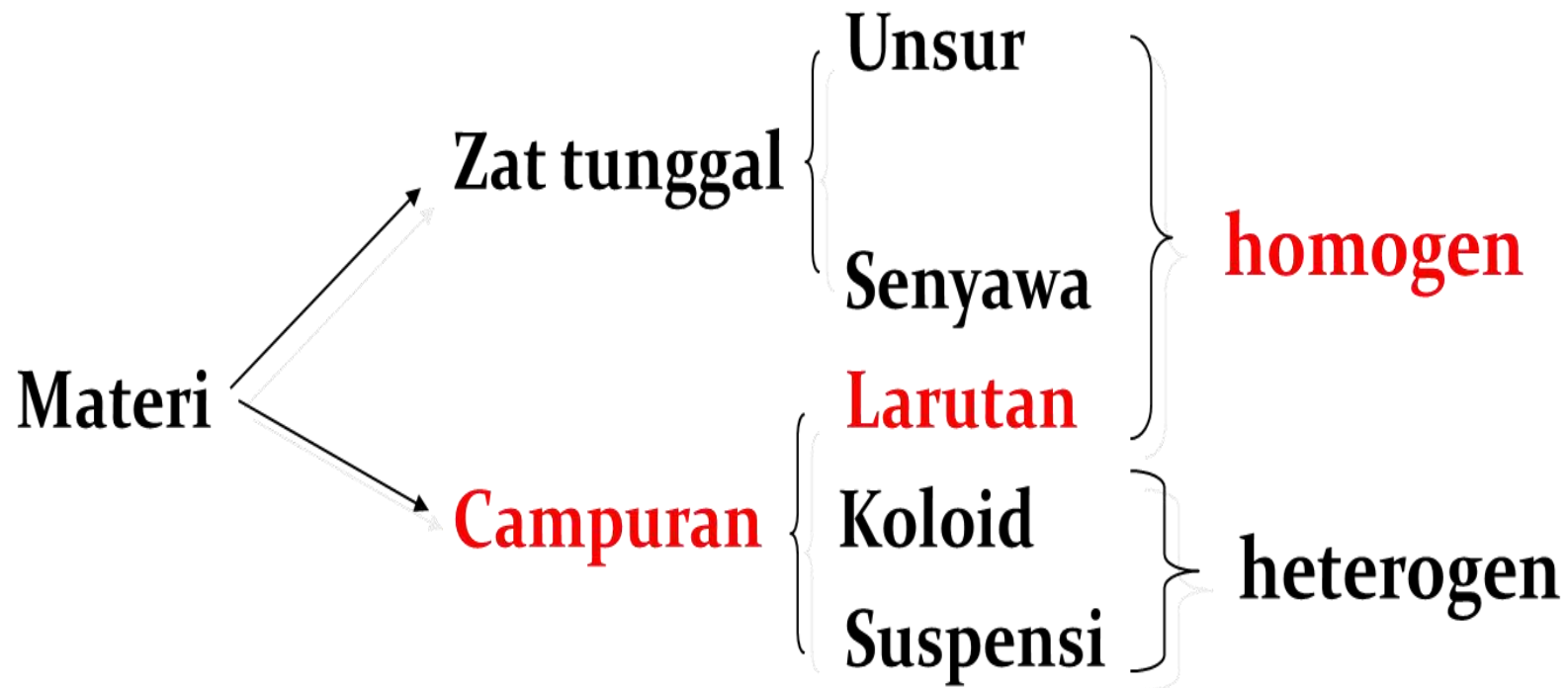
**STIKES
NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**



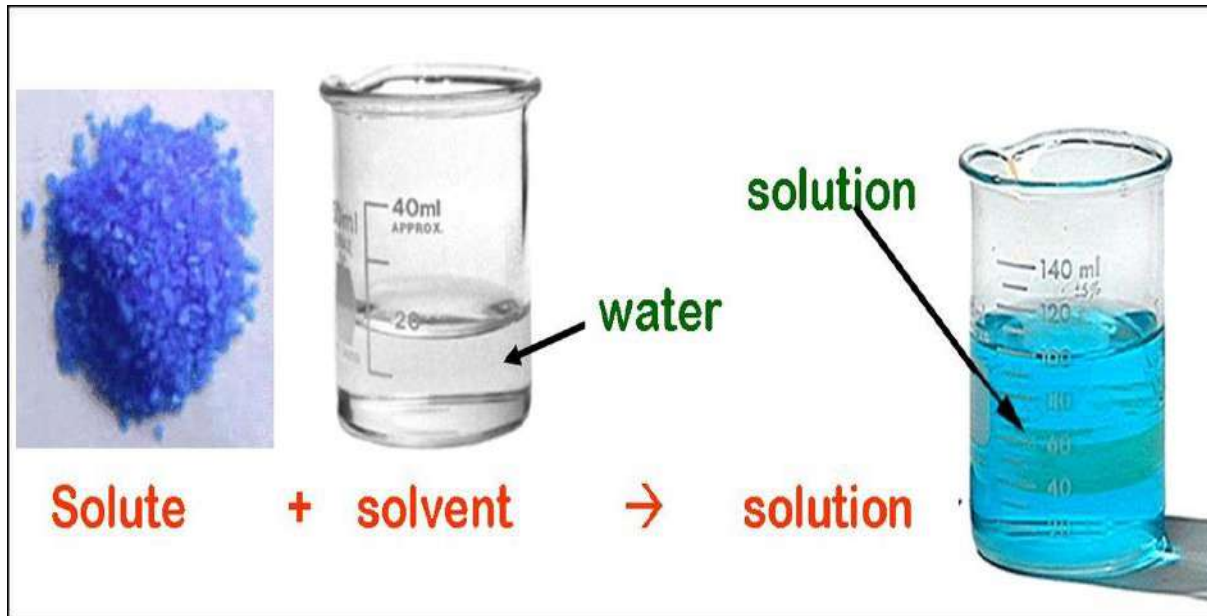
Topik bahasan



Klasifikasi zat



Pendahuluan



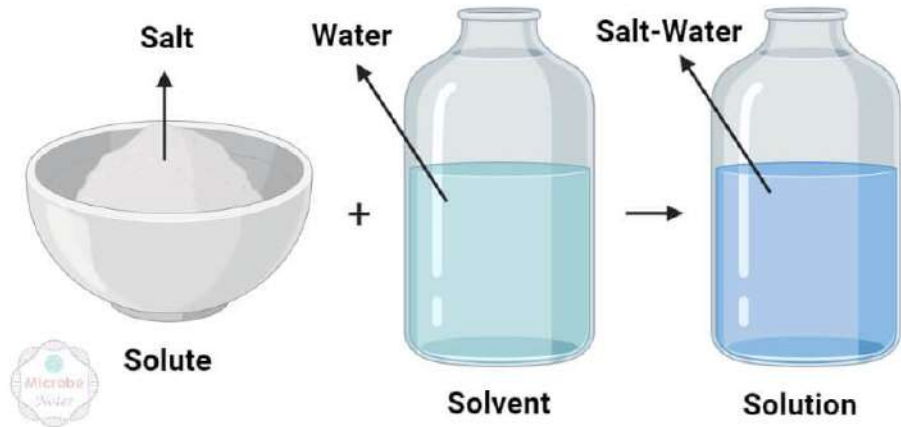
Larutan?

Sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang dapat larut.

Zat terlarut akan terdispersi secara molekular dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur

Karena molekul-molekul dalam larutan terdispersi secara merata, maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan, umumnya memberikan jaminan keseragaman dosis dan memiliki ketelitian yang baik jika larutan diencerkan atau dicampur.

Larutan



Menurut FI ed III: kecuali dinyatakan lain, yang disebut pelarut ialah air suling.

MACAM	CONTOH
Alkohol	Salicyl Spiritus
Gliserin	Borax glycerin
Propilenglikol	Obat tetes telinga Chloramphenicol
Minyak	Solutio Camphora Oleosa

- Komponen larutan :
 - zat pelarut (*solvent*)
 - zat terlarut (*solute*)
- Contoh larutan:
 - 1 gram garam dalam 1000 ml air → larutan garam
- Air sebagai pelarut universal, jika tanpa keterangan khusus maka digunakan pelarut air
- Zat organik → sebagai pelarut organik
Contoh: alkohol, petroleum ether.

1



Air Putih

2



Es Teh

3



Kopi

4



Teh Manis

JENIS LARUTAN

Larutan encer / tidak jenuh : larutan yang mengandung sejumlah kecil zat yang terlarut.

Larutan jenuh : larutan yang mengandung jumlah maksimum zat yang dapat larut dalam air pada tekanan dan temperatur tertentu.

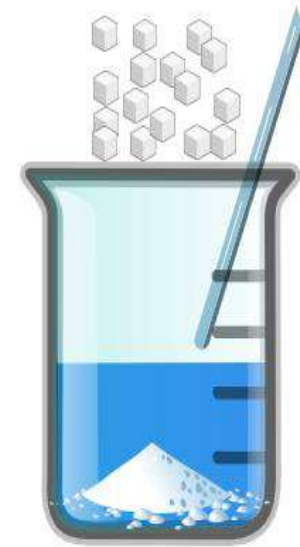
Larutan lewat jenuh : larutan yang mengandung jumlah zat yang terlarut melebihi batas kelarutannya di dalam air pada temperatur tertentu.



Larutan tidak jenuh



Larutan jenuh



Larutan lewat jenuh

Kelebihan dan kekurangan Sediaan larutan

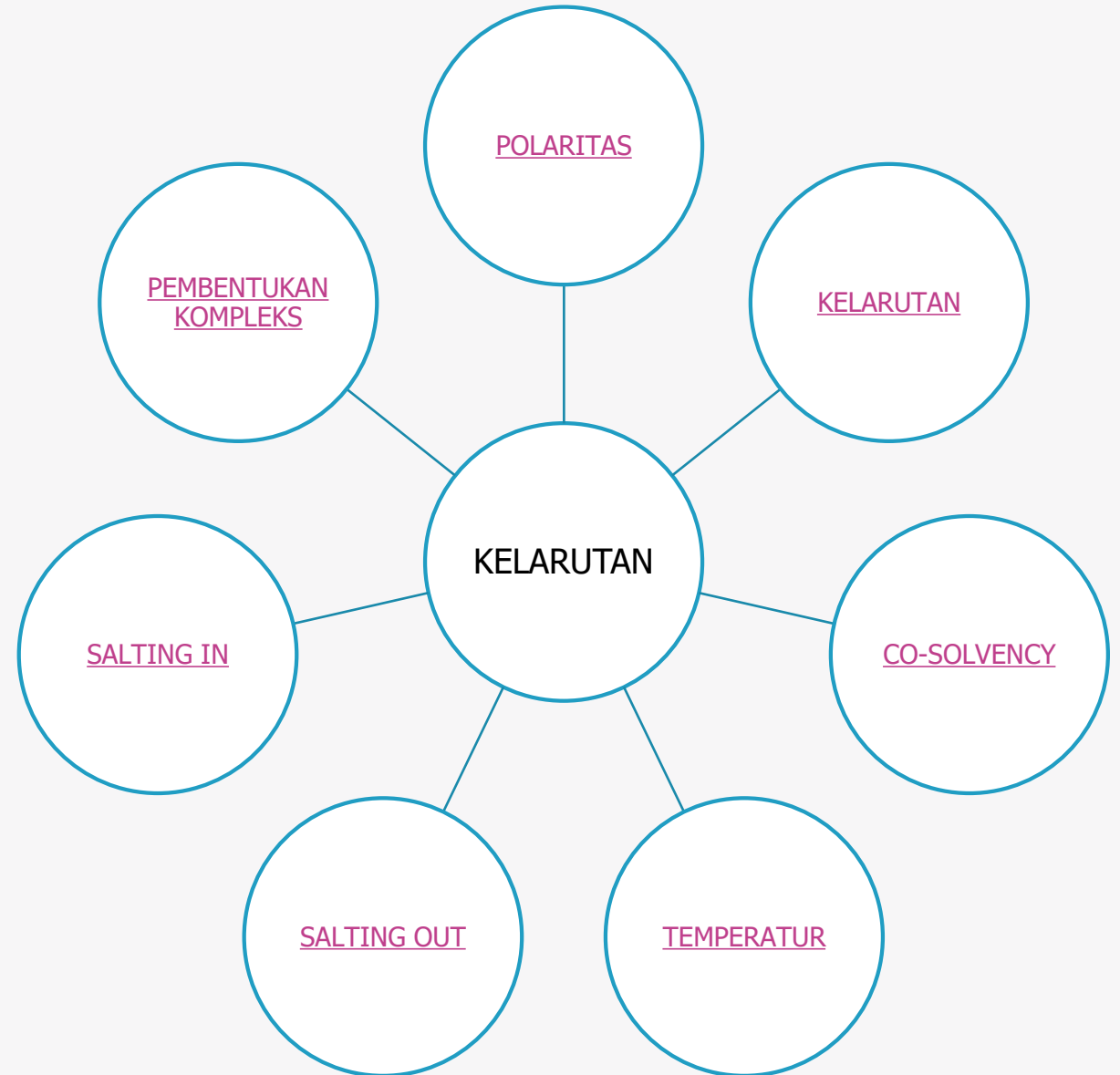
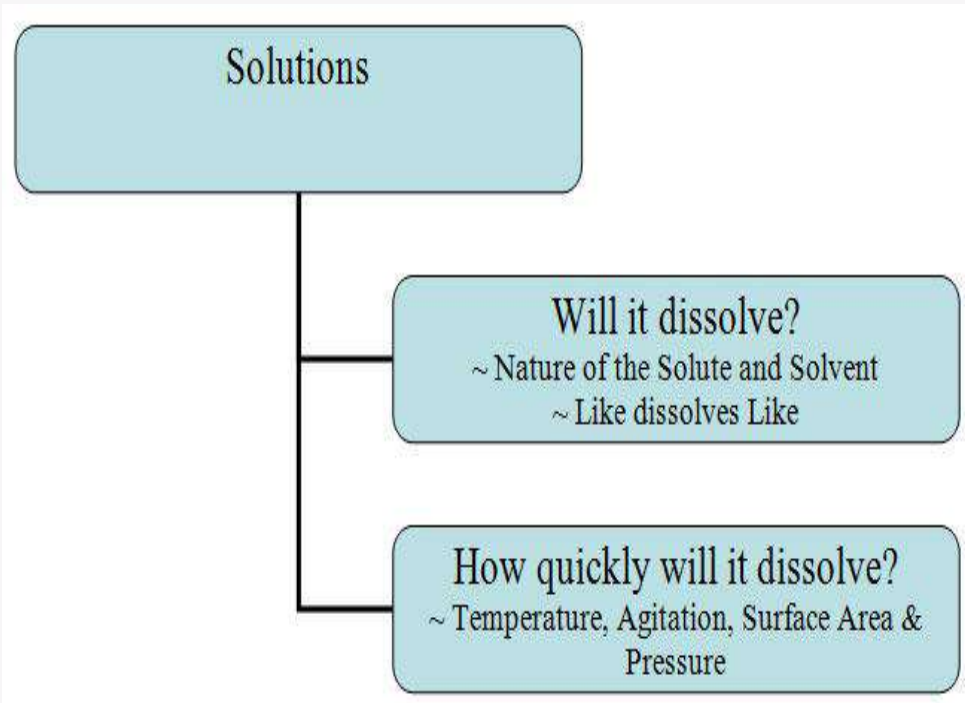
Kelebihan :

- Merupakan campuran homogen
- Dosis dapat mudah diubah-ubah dalam pembuatan
- Kerja awal obat lebih cepat karena obat cepat diabsorpsi
- Untuk pemakaian luar, bentuk larutan mudah digunakan.

Kekurangan

- Volume bentuk larutan lebih besar
- Ada obat yang tidak stabil dalam larutan
- Ada obat yang sukar ditutupi rasa dan baunya dalam larutan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi Kelarutan



POLARITAS

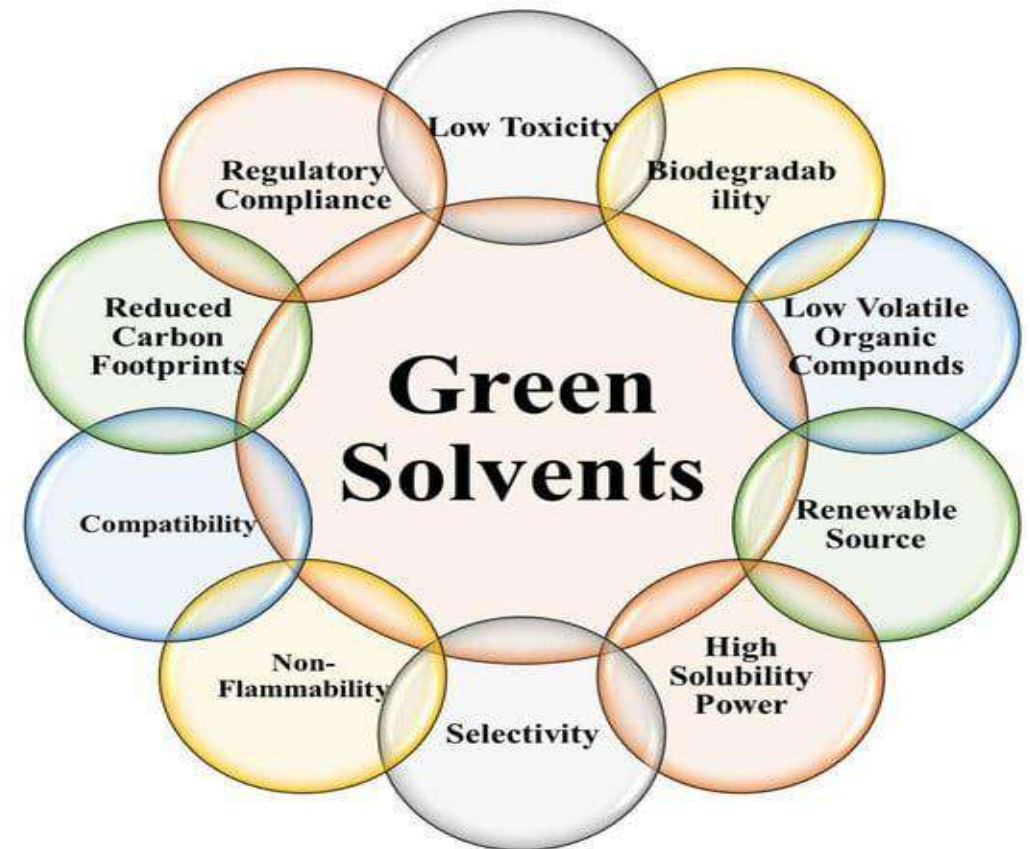
Kelarutan suatu zat memenuhi aturan "*like dissolves like*"

Artinya solut yang polar akan larut dalam solven yang polar, solut yang non polar akan larut dalam solven yang bersifat non polar

Contoh :

- Garam-garam anorganik larut dalam air
- Alkaloid basa larut dalam kloroform.

	Polar Solvent	Non-polar Solvent
Polar Solute	✓	✗
Ionic Solute	✓	✗
Non-Polar Solute	✗	✓



POLARITAS

Polar Solvents	Non-Polar Solvents
DMF	Alkanes
DMSO	Benzene
Water	Toluene
Acetone	Acetic acid
Methanol	Chloroform
Isopropanol	Diethyl ether
Acetonitrile	Ethyl acetate

There are two types of solvents they are **organic solvents** and **inorganic solvents**.

- Inorganic solvents are those solvents which **do not contain carbon** such as water, ammonia
- Organic solvents are those solvents which **contain carbon and oxygen** in their composition such as alcohols, glycol ethers

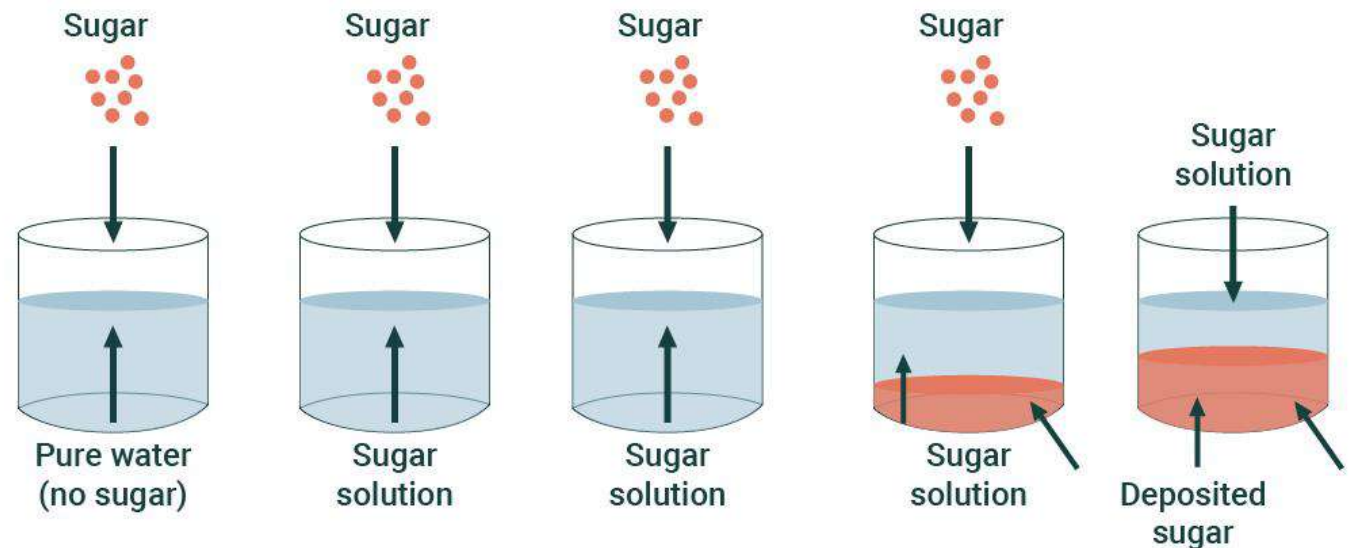
Solvent	Polarity index Units	Boiling point °C	Density @ 25 °C g/mL
1 Petroleum ether	0.1	35.0–60.0	0.640
2 Hexane	0.1	69.0	0.659
3 Cyclohexane	0.2	80.7	0.779
4 Isooctane	0.4	99.2	0.690
5 Toluene	2.4	110.0–111.0	0.865
6 Benzene	2.7	80.0	0.874
7 Diethyl ether	2.8	34.6	0.706
8 Dichloromethane	3.1	39.8–40.0	1.325
9 Isopropanol	3.9	82.0	0.785
10 Chloroform	4.1	60.5–61.5	1.492
11 Acetone	5.1	56.0	0.791
12 Methanol	5.1	64.7	0.792
13 Ethanol	5.2	78.0	0.789
Water (for comparison only)	10.2	100.0	1.000

Data courtesy of aldrich handbook of fine chemicals, 2009–2010 [18].

KELARUTAN

“Secara kuantitatif didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu, dan secara kualitatif dapat didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekul yang homogen”

- Jumlah solven yang dibutuhkan untuk melarutkan 1 gram solut
Contoh: 1 g/ml, 1 g/100 ml
- Menggunakan perbandingan.
Contoh: 1 bagian solut larut dalam 100 bagian solven.



No.	Istilah	Bagian Pelarut yang Dibutuhkan setiap 1 Bagian Solut
1	Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian
2	Mudah larut	1 sampai 10 bagian
3	Larut	10 sampai 30 bagian
4	Agak sukar larut	30 sampai 100 bagian
5	Sukar larut	100 sampai 1.000 bagian
6	Sangat sukar larut	1.000 sampai 10.000 bagian
7	Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000 bagian

Istilah Perkiraan Kelarutan

KELARUTAN

Zat yang mudah larut memerlukan sedikit pelarut, sedangkan zat yang sukar larut memerlukan banyak pelarut. Kelarutan zat anorganik yang digunakan dalam farmasi umumnya:

- *Larut dalam air*
 - ✓ Semua garam klorida larut, kecuali : AgCl , PbCl_2 , Hg_2Cl_2
 - ✓ Semua garam nitrat larut, kecuali nitrat base seperti bismuth subnitras
 - ✓ Semua garam sulfat larut, kecuali BaSO_4 , PbSO_4 , CaSO_4
- *Tidak larut dalam air*
 - ✓ Semua garam karbonat tidak larut, kecuali K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $(\text{NH}_4)\text{CO}_3$
 - ✓ Semua oksida dan hidroksida tidak larut, kecuali KOH , NaOH , NH_4OH , BaO , $\text{Ba}(\text{OH})_2$
 - ✓ Semua garam posphat tidak larut, kecuali K_3PO_4 , Na_3PO_3 , $(\text{NH}_4)\text{PO}_4$.

CO-SOLVENCY

- *Co-solvency?*
Peristiwa kenaikan kelarutan suatu zat karena adanya penambahan pelarut lain atau modifikasi pelarut
- Luminal tidak larut dalam air, tetapi larut dalam aqua gliserinata (campuran gliserin dan air sama banyak).

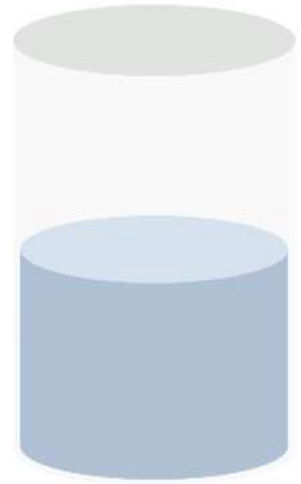
Dosage form	Drug	Cosolvents
Parenteral	Diazepam	Ethanol up to 30%
Parenteral	Etoposide	PEG 300 (65%), ethanol 30%
Ophthalmic	Chloramphenicol	PEG 300
Topical	Erythromycin	Ethanol 50-70%
Topical	5-Fluorouracil	Propylene glycol



Compound Insoluble

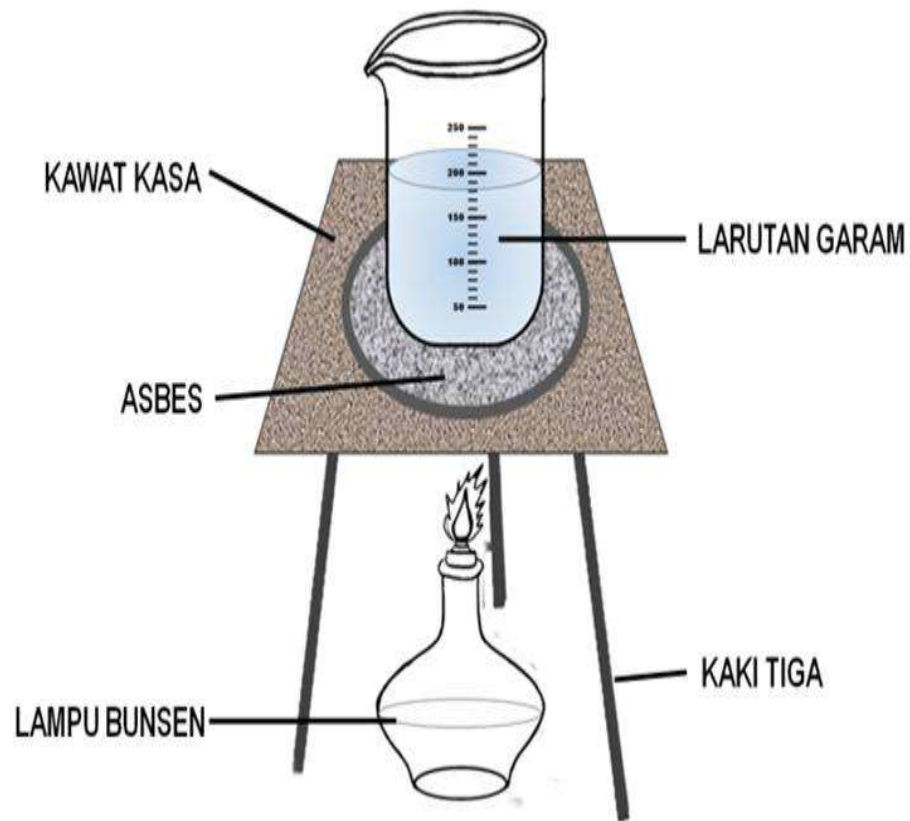


Co-Solvent Addition



Compound Solubilized

TEMPERATUR



Zat padat pada umumnya bertambah larut bila suhunya dinaikkan → zat yang bersifat endoterm, karena pada proses kelarutannya membutuhkan panas

- Zat terlarut + pelarut + panas → larutan

Beberapa zat lain (bersifat eksoterm) justru tidak larut jika suhunya dinaikkan, karena pada kelarutannya menghasilkan panas

- Zat terlarut + pelarut → larutan + panas
- Contoh: K_2SO_4 , KOH, $CaHPO_4$, minyak atsiri, gas-gas yang larut.

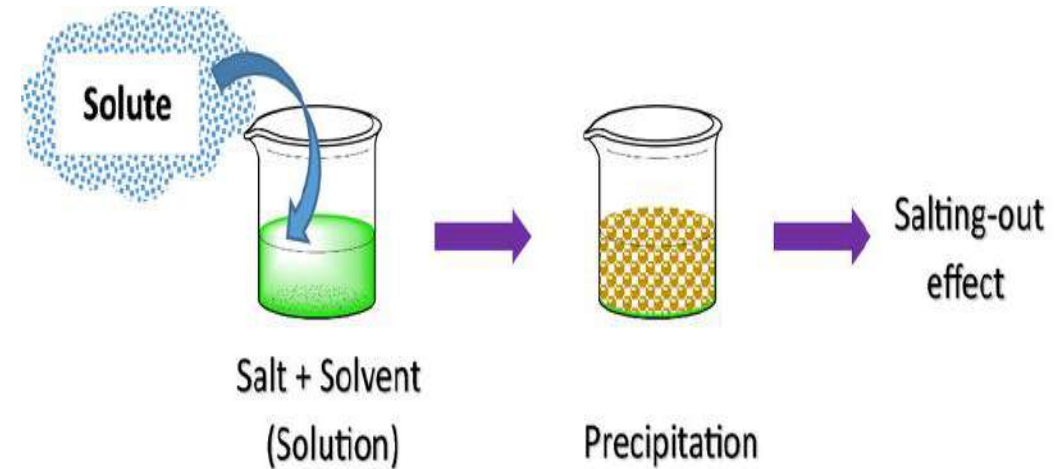
Berdasarkan pengaruh ini maka beberapa sediaan farmasi tidak boleh dipanaskan, misalnya : Zat-zat yang atsiri, misalnya etanol, minyak atsiri, Zat yang terurai, misalnya Natrium bikarbonat, Saturatio, Senyawa-senyawa calsium, misalnya aqua calcis (Air Kapur)

SALTING OUT

Peristiwa adanya zat terlarut tertentu yang mempunyai kelarutan besar dibanding zat utama, akan menyebabkan penurunan kelarutan zat utama atau terbentuknya endapan karena ada reaksi kimia

Contoh : Kelarutan minyak atsiri dalam air akan turun bila ke dalam air tersebut ditambahkan larutan NaCl jenuh

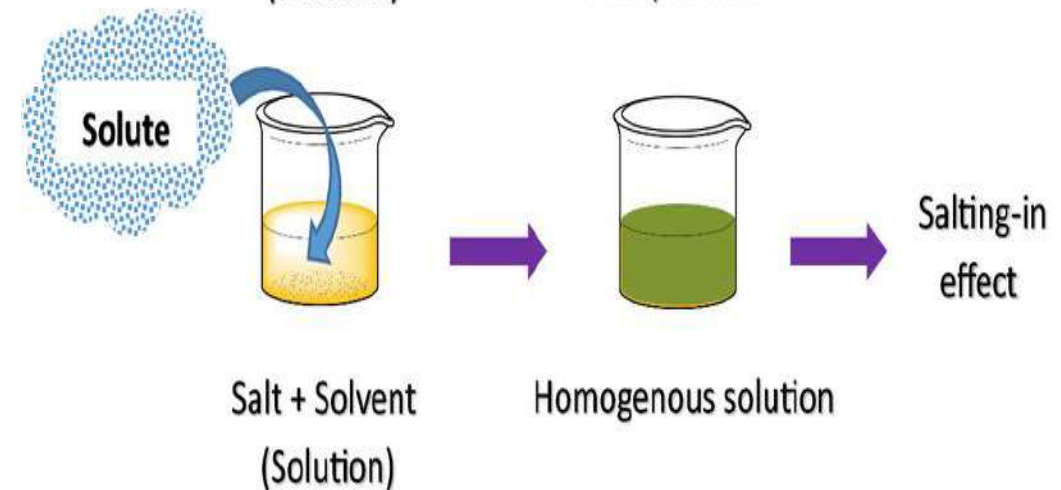
- Hal ini terjadi karena kelarutan NaCl dalam air lebih besar dibanding kelarutan minyak atsiri dalam air, maka minyak atsiri akan memisah.



SALTING IN

Peristiwa bertambahnya kelarutan dari suatu senyawa organik dengan penambahan suatu garam dalam larutannya

Contoh : riboflavin tidak larut dalam air, tetapi larut dalam larutan yang mengandung nicotinamidum karena terjadi penggaraman riboflavin + basa NH_4 .



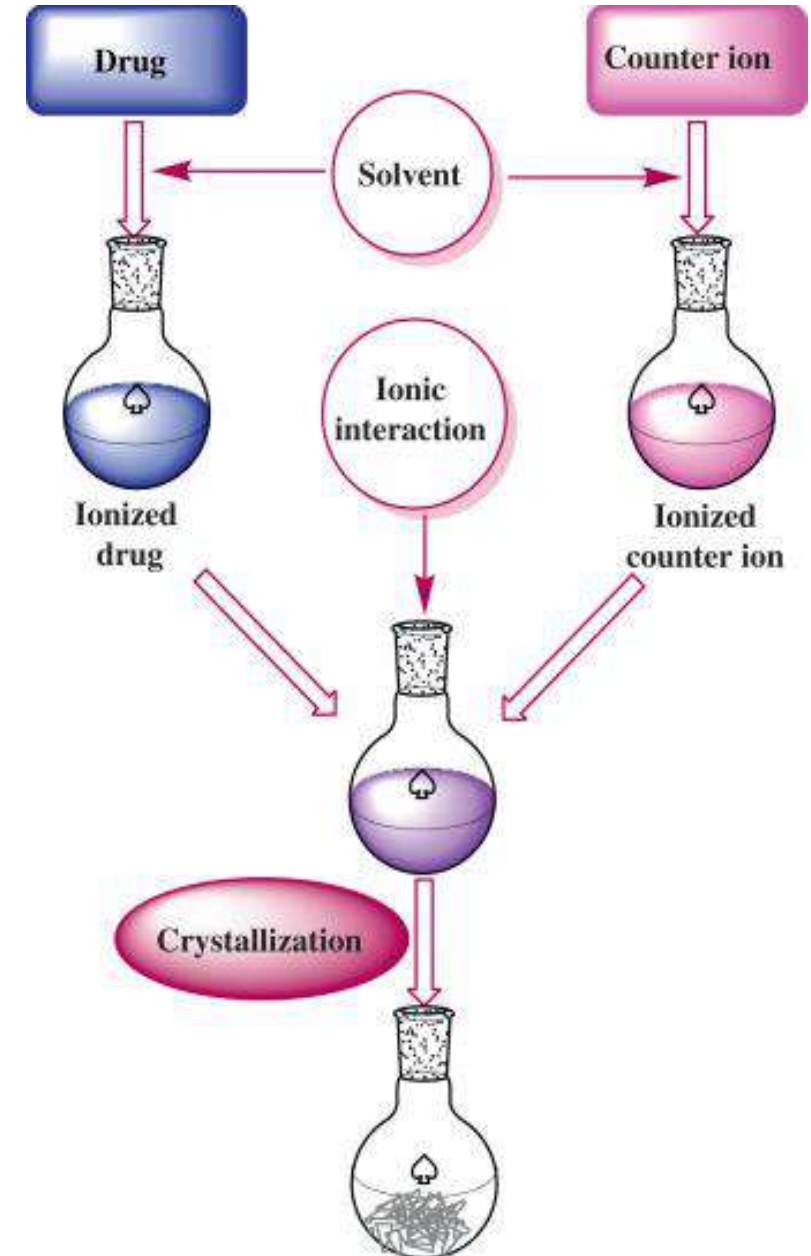
PEMBENTUKAN KOMPLEKS

Peristiwa terjadinya interaksi antara senyawa tak larut dengan zat yang larut dengan membentuk garam kompleks

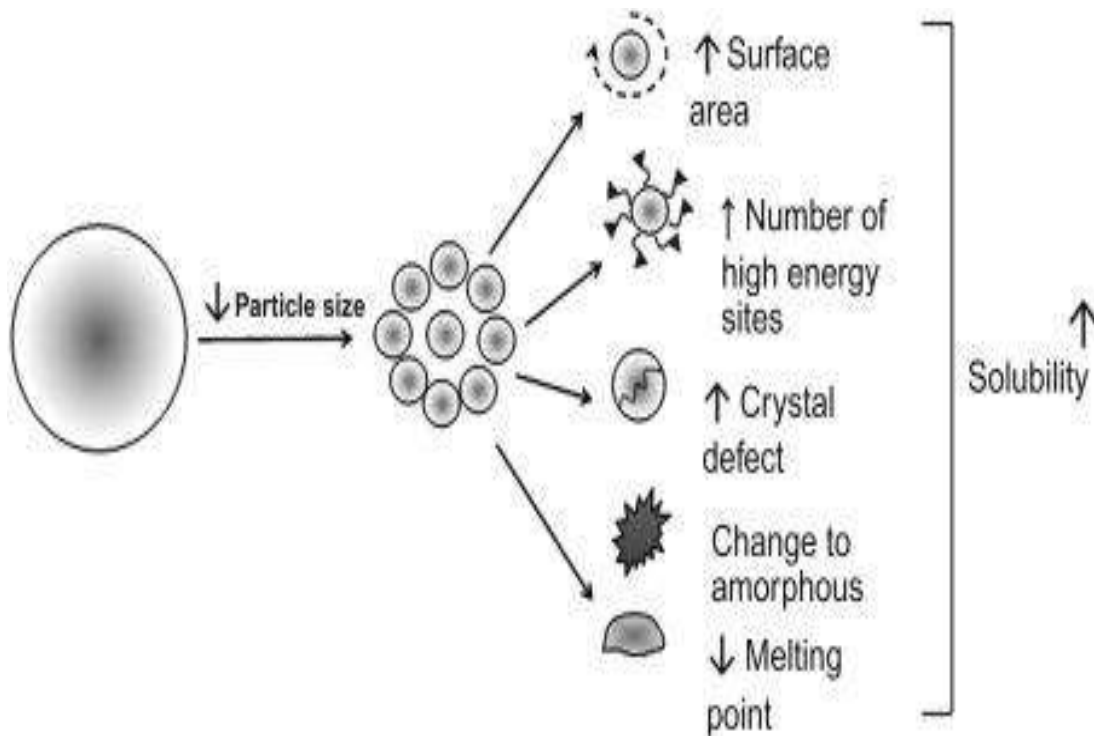
Garam ganda merupakan gabungan dua senyawa garam. Garam ganda dapat menghasilkan ion sederhana saat ditambahkan ke dalam air.

Garam kompleks merupakan struktur molekul yang terdiri dari satu atau lebih ion kompleks. Garam kompleks tidak menghasilkan ion sederhana saat ditambahkan ke dalam air.

Double Salts	Coordination Compound (Complex Salt)
1. Double salts exist only in the solid state	1. Coordination compounds retain in both the form solid as well as liquid
2. In aqueous solution, they dissociate completely into ions.	2. They will remain as a compound in aqueous state and does not dissociates into ions.
E.g, $KClMgCl_2 \cdot 6H_2O$ (Carnallite)	E.g, $K_4 [Fe(CN)_6]$, $K_3 [Fe(CN)_6]$, $Na_3 [Ag(S_2O_3)_2]$



Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Pelarutan



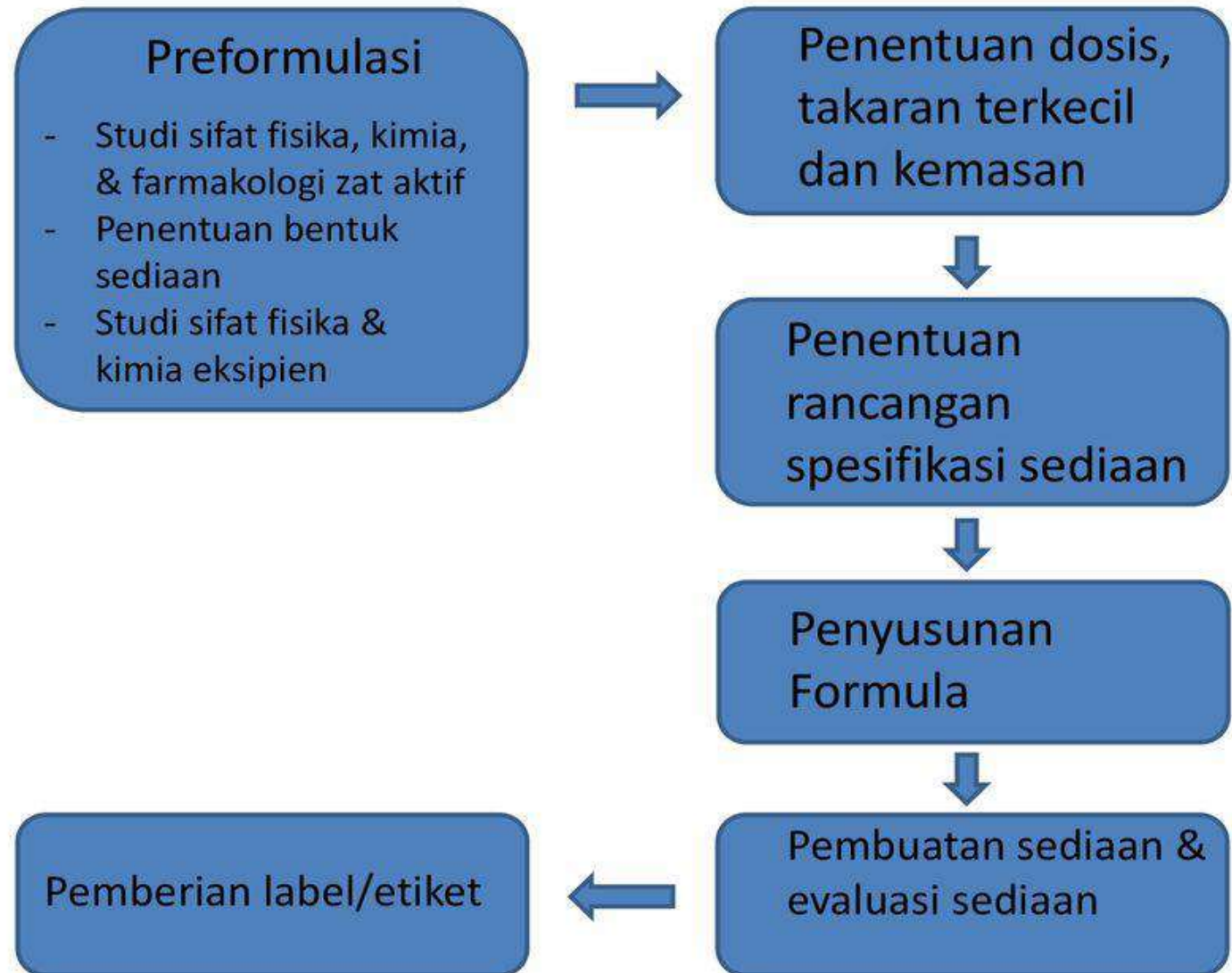
FAKTOR	EFEK
Temperatur	Suhu ↑, kelarutan ↑ (kecuali kelarutan gas) Kelarutan gas dalam zat cair, umumnya menurun bila suhu dinaikkan.
Ukuran Partikel	Semakin kecil ukuran partikel, kelarutan ↑
Pencampuran	Semakin cepat proses pencampuran, semakin cepat solut larut

Formulasi Sediaan Larutan

Memenuhi aspek farmasetik

- ❖ *Stabilitas*
- ❖ *Keamanan*
- ❖ *Efektivitas*
- ❖ *Aseptabilitas*

Langkah- Langkah Formulasi



Peracikan Sediaan Larutan



R/ Bahan OBAT

Bahan TAMBAHAN/PEMBANTU

Bahan PELARUT/PEMBAWA

PEMBUATAN

I. LIHAT SIFAT BAHAN & KELARUTAN

II. CARA PEMBUATAN

- Melarutkan dengan cara sederhana
- Dengan reaksi kimia
- Ekstraksi simplisia nabati

Bahan pelarut

Pelarut adalah air,

- kecuali dinyatakan lain Pelarut lain yg digunakan dalam farmasi: alkohol, gliserin, propilenglikol, minyak

Syarat pelarut:

- Bersih & higienis
- Mempunyai daya melarutkan solut besar
- Inert (khasiat non toksik & tidak bereaksi dgnBO)
- Bebas dari warna & bau yg tidak diinginkan

Bahan pembantu

Untuk mendapatkan sediaan yg menarik & memenuhi syarat, dapat ditambahkan bahan pembantu.

Perlu ditambah pengawet jika dlm waktu lama, senyawa organik dgn media air sehingga sediaan mudah ditumbuhi jamur

Sediaan pada umumnya digunakan untuk anak-anak, maka rasa, bau, warna juga harus diperhatikan

Penentuan dosis, takaran terkecil, dan kemasan

- Lihat dosis lazim zat aktif, referensi : buku IONI (Informatorium Obat Nasional Indonesia)

Contoh dosis lazim paracetamol :

- 0 bulan - 1 tahun : 60 mg 3x sehari
- 1 tahun - 5 tahun : 120 mg 3x sehari
- 5 tahun – 12 tahun : 240 mg 3x sehari



PEMBUATAN SEDIAAN

Metode pembuatan :

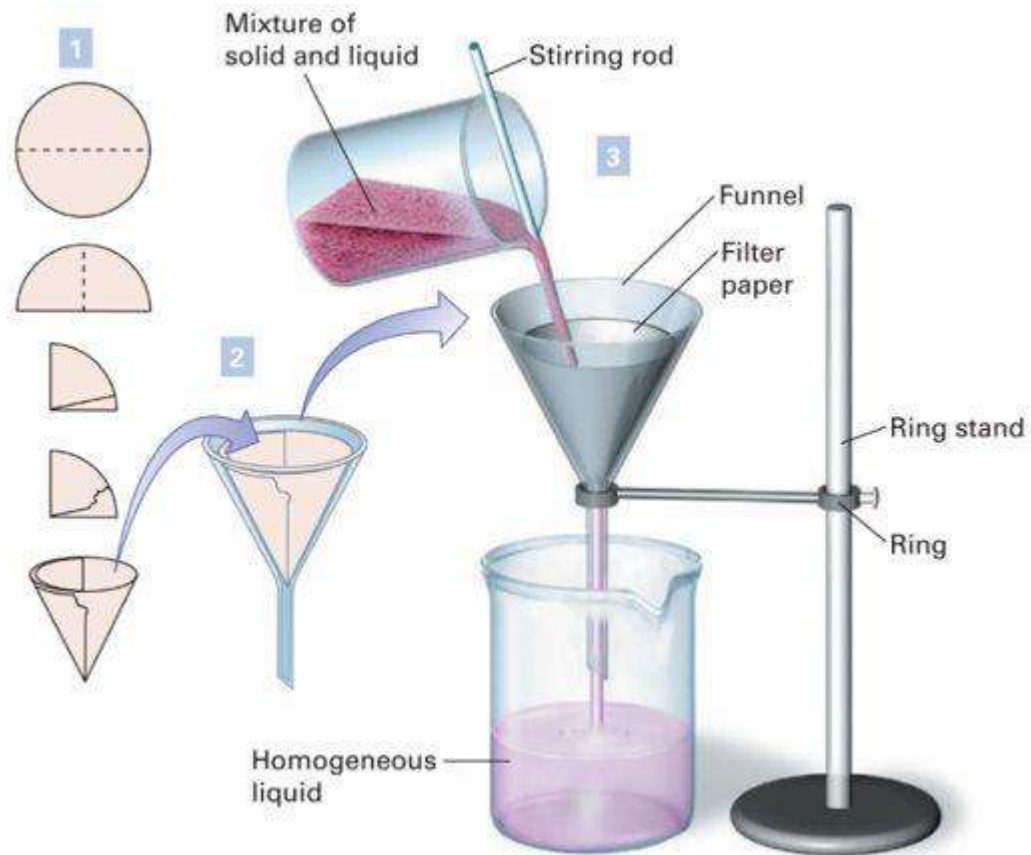
- Metode pelarutan dengan pemanasan=> Untuk zat aktif yang tahan panas & mudah larut dengan pemanasan.
- Metode pengadukan tanpa pemanasan=> Untuk zat aktif yang tidak tahan panas & dapat larut tanpa pemanasan

Cara pembuatan larutan

1. Larutan yg dibuat dengan cara sederhana
Contoh: Sol. Acidi Borici, yg dibuat dgn cara melarutkan asam borat dalam air
2. Larutan yg dibuat dengan reaksi kimia
Contoh: Sol. Magnesii citratis, Sol. Lugoli
Solutio Lugoli → melarutkan Iod dalam larutan pekat kalium iodida
Solutio Magnesii citras → melarutkan Magnesium carbonat dalam larutan asam citrat
3. Larutan yg dibuat dengan cara ekstraksi simplisia nabati
Contoh : Infus Piper Bettle Folium



Penyaringan



Tujuan:

- Menghilangkan kotoran mekanis yg terdapat dalam solven/ sediaan
Contoh: Sirupus simplex mengandung pasir karena mutu gula yg rendah
- Menghilangkan zat yg tidak dikehendaki
Contoh: Dalam pembuatan larutan solutio magnesia citratis

Macam-macam Penyaring:

- Kertas saring : Larutan Obat
- Kapas : sirupus simplex
- Kain Flanel : untuk menyaring infusa

PENGUJIAN UNTUK LARUTAN



Uji organoleptis

Uji pH

Uji Kejernihan

Uji bobot jenis

Uji viskositas

PENGUJIAN UNTUK LARUTAN

1. Uji Organoleptis

- Tujuan : Memeriksa kesesuaian bentuk, bau, rasa dan warna sediaan dengan spesifikasi yang telah ditentukan
- Prinsip : Pemeriksaan bentuk, bau, rasa dan warna menggunakan panca indra
- Syarat : Bentuk, bau, rasa dan warna sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan.



Taste



Smell



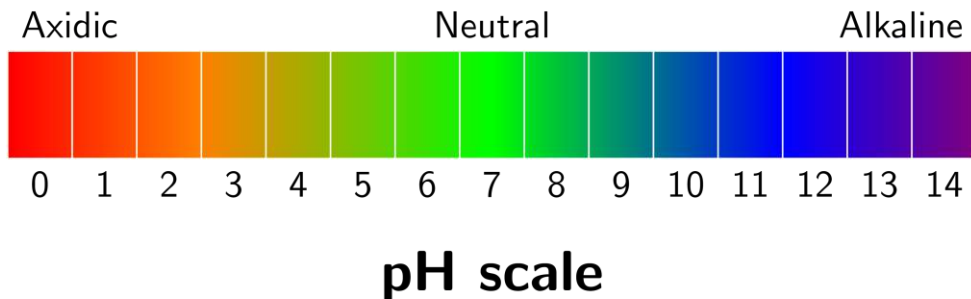
Sight



Touch

Sensory assessment criteria	Score	Description
Section colour	3	Typical colour, without grey areas
	0	Atypical colour of the section and with expressed grey areas
Odour	3	Pleasant, typical and harmonious
	0	Non-harmonic, atypical and with the emergence of a rancidity, sour or musty
Taste	5	Pleasant, typical and harmonious
	0	Non-harmonic, an insignificant, or an unpleasant taste, as a result of excessive smoke, a bitter taste or flavour of rancidity, as a result of low-quality raw materials.

PENGUJIAN UNTUK LARUTAN



2. Uji pH

=> Melihat tingkat keasamaan sediaan.

=> Untuk sediaan oral usahakan pH mendekati netral (pH 7)

a. Kertas pH dimasukkan ke dalam sediaan

b. Ditunggu beberapa saat

c. Diamati kertas pH

d. Dibandingkan dengan indikator pH

e. Diamati warna yang terjadi, tulis hasil pH

PENGUJIAN UNTUK LARUTAN

3. Uji Kejernihan

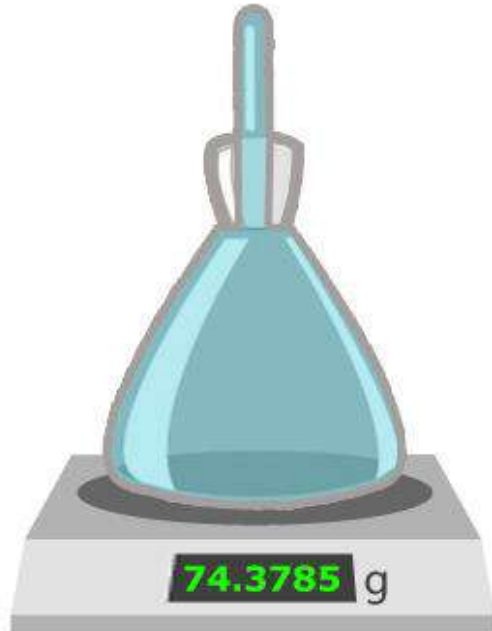
Tujuan : untuk memastikan bahwa larutan yang diuji terbebas dari pengotor.

Alat uji kejernihan : Tabung reaksi alas datar dengan diameter 15 mm-25 mm, tidak berwarna, transparan dan terbuat dari kaca netral.

Syarat : Kejernihan sama dengan air atau pelarut yang diamati.



PENGUJIAN UNTUK LARUTAN



4. Uji Bobot Jenis

Tujuan : Menjamin sediaan memiliki bobot jenis yang sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.

Alat : Pycnometer

Syarat : Bobot jenis sediaan sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.

PENGUJIAN UNTUK LARUTAN

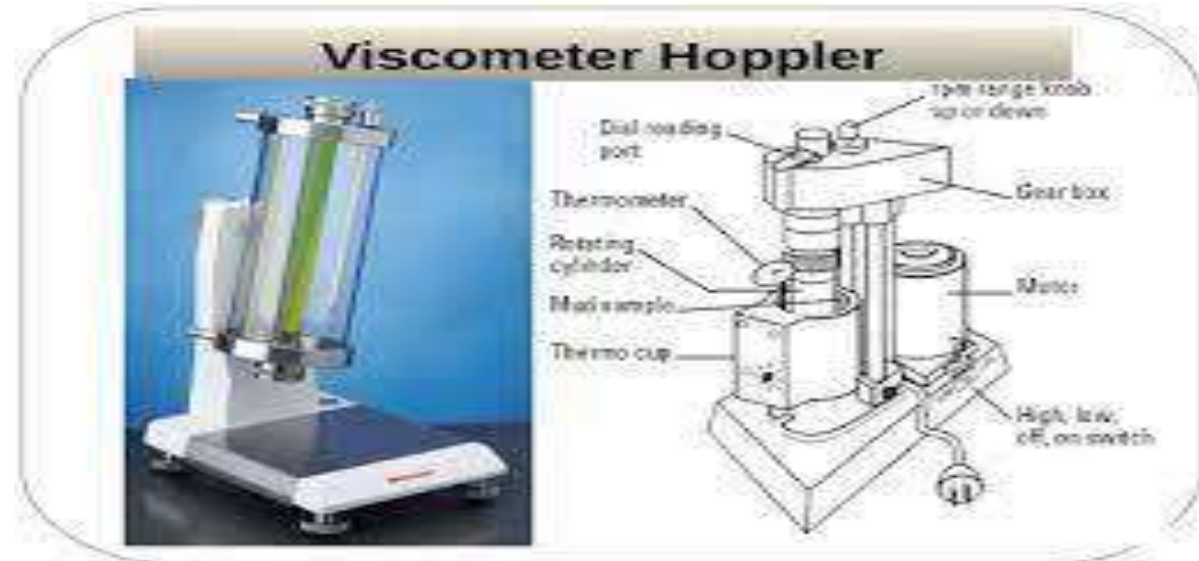
5. Uji Viskositas

Tujuan : Memeriksa kesesuaian viskositas dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.

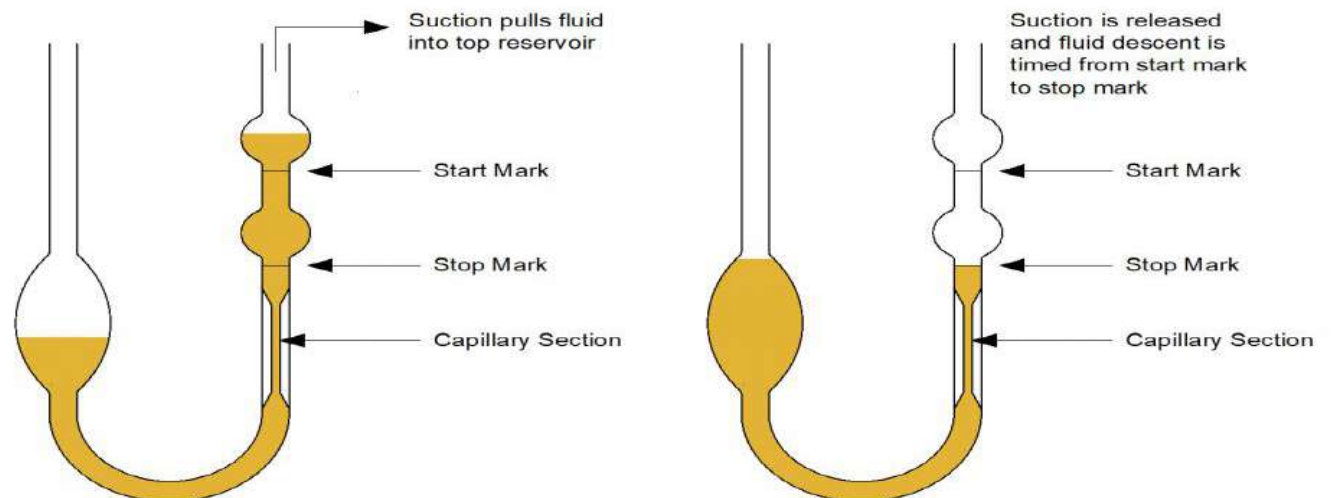
Alat : Viskometer Hoppler

Prinsip : Mengukur kecepatan bola jatuh melalui cairan dalam tabung

Syarat : Nilai viskositas sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.



Viscometer Ostwald



KARAKTERISTIK SEDIAAN LARUTAN

Stabil - jernih

- Stabil secara fisika & kimia (bentuk, warna, bau, rasa & sifat kimia tidak boleh berubah selama dalam penyimpanan), tidak ada endapan & dapat meneruskan cahaya

Homogen

- Dalam setiap bagian dari sediaan terdapat zat/campuran zat dalam perbandingan yg tetap/sama



PENGEMASAN

- Sesuaikan dengan bentuk sediaan dan volume
- Dapat dikemas dengan wadah plastik maupun gelas
- Beberapa sediaan membutuhkan kemasan yang tidak mudah ditembus cahaya.



PENYIMPANAN



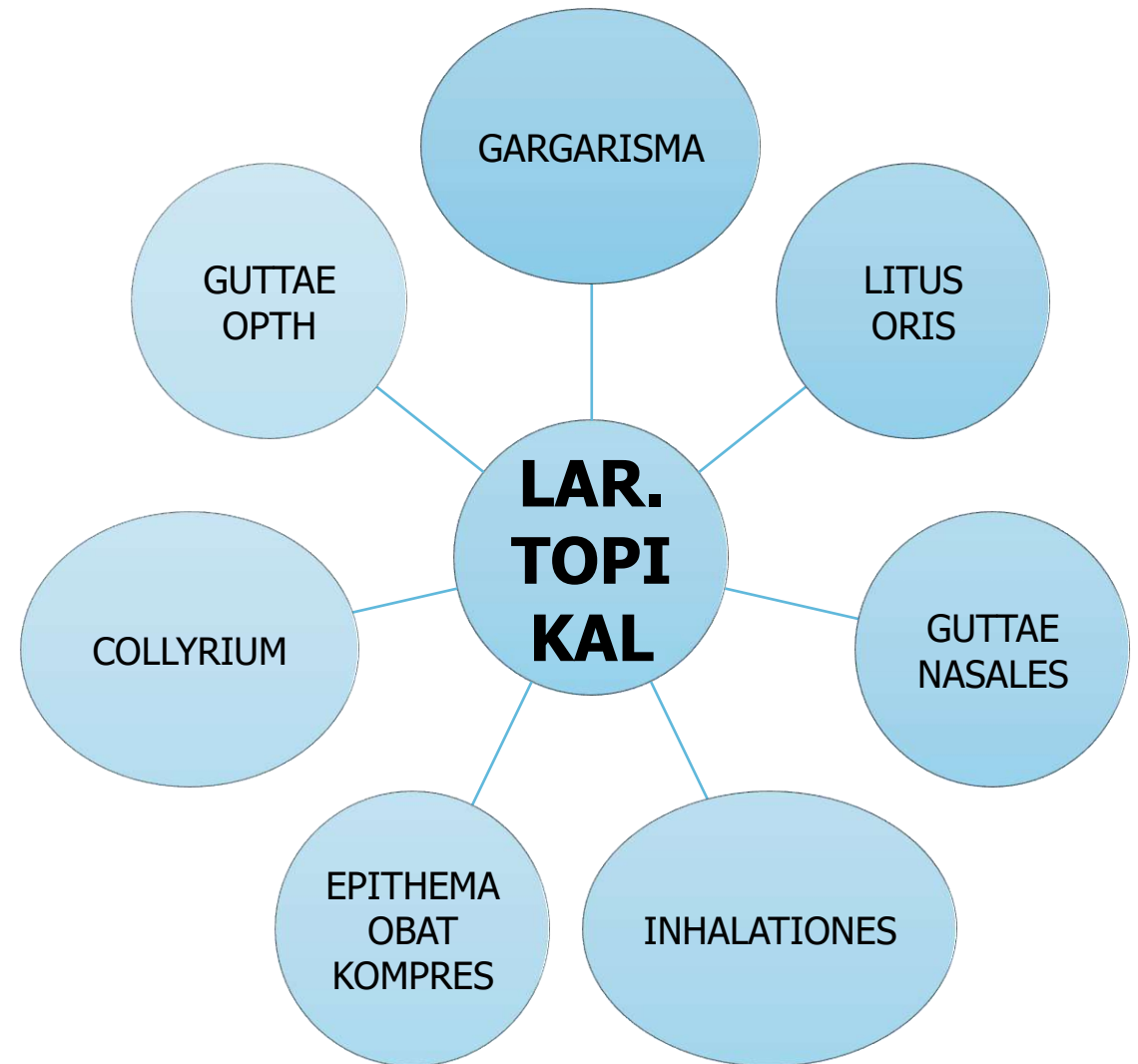
- Sediaan larutan sebaiknya disimpan dalam suhu kamar atau suhu sejuk → tergantung dari sifat zat aktifnya
- Sediaan sirup sering disarankan disimpan dalam suhu dingin untuk meningkatkan stabilitas zat aktifnya
- Namun untuk sediaan saturasi, apabila disimpan dalam suhu dingin, maka dapat mengalami pengendapan

Pemberian label/etiket

- Label
Sesuaikan dengan data farmakologi => dosis, efek samping, kontra indikasi, cara pemberian dll.
- Etiket
=> sediaan topikal : etiket warna biru
=> sediaan oral/sistemik : etiket warna putih



SEDIAAN LARUTAN



ELIKSIR

NDC 0054-0057-46 60 mL

DIGOXIN Elixir, USP


0.05 mg/mL

Each mL contains 50 mcg (0.05 mg) digoxin.

See package insert for Dosage and Administration.

STORAGE: Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature] and protect from light.

R_x only

 **Boehringer Ingelheim
Roxane Laboratories**



- Sediaan yang mengandung bahan obat dan bahan tambahan (pemanis, pengawet, pewangi, atau pewarna) sehingga memiliki bau dan rasa yang sedap dan sebagai pelarut digunakan campuran air-etanol.
- Etanol berfungsi untuk mempertinggi kelarutan obat.
- Elik sir dapat pula ditambahkan gliserol, sorbitol, atau propilenglikol.

SATURASI

- Obat minum yang dibuat dengan mereaksikan asam dan basa tetapi gas yang terjadi ditahan dalam wadah sehingga larutan jenuh dengan gas
- Pembuatan:
 1. *Komponen basa dilarutkan dalam 2/3 bagian air yang tersedia. Misalnya NaHCO_3 digerus, dilarutkan air kemudian masukkan botol.*
 2. *Komponen asam dilarutkan dalam 1/3 bagian air yang tersedia.*
 3. *2/3 bagian asam masuk basa, gas dibuang seluruhnya. Sisa asam dituang hati-hati lewat tepi botol, segera tutup dengan champagne knop sehingga gas yang terjadi tertahan.*

DROP



- Obat tetes?
Sediaan cair berupa larutan yang digunakan dengan cara meneteskan menggunakan penetes yang menghasilkan tetesan yang setara dengan tetesan yang dihasilkan penetes baku yang disebutkan dalam Farmakope Indonesia.
- *Pediatric drop*: obat tetes yang digunakan untuk anak-anak atau bayi.

COLLYRIUM

Contoh Sediaan Collyrium



- *Collyrium?*
Sediaan berupa larutan steril, jernih, bebas partikel asing, isotonis digunakan untuk membersihkan mata, dapat ditambahkan larutan dapar dan bahan pengawet.
- Catatan :
Pada etiket harus tertera : Masa penggunaan setelah tutup dibuka dan "obat cuci mata".
Collyrium yang tidak mengandung bahan pengawet hanya boleh digunakan paling lama 2 jam setelah botol dibuka. Sedangkan, yang mengandung pengawet dapat digunakan paling lama 7 hari setelah botol dibuka .

GARGARISMA



- *Gargarisma* /obat kumur?
Sediaan berupa larutan umumnya dalam keadaan pekat yang harus diencerkan dahulu sebelum digunakan.
Dimaksudkan untuk digunakan sebagai pencegahan atau pengobatan infeksi tenggorokan.
- Penandaan:
Petunjuk pengenceran sebelum digunakan
"Hanya untuk kumur, tidak ditelan".

LITUS ORIS

Contoh Sediaan Litus Oris



- Oles bibir adalah sediaan cair agak kental dan pemakaiannya secara disapukan dalam mulut
- Contoh: Larutan 10 % borax dalam gliserin (GOM). Untuk obat sariawan dan bibir pecah-pecah

GUTTAE OPHTHALMICAE

Contoh Sediaan Tetes Mata



- Obat tetes mata?
Larutan steril, bebas partikel asing, dan merupakan sediaan yang dibuat dan dikemas sedemikian rupa hingga sesuai digunakan pada mata
- Tetes mata juga tersedia dalam bentuk suspensi, partikel halus dalam bentuk termikronisasi agar tidak menimbulkan iritasi atau goresan pada kornea.

Thank you





STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA

FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN NON SOLID

PERTEMUAN 3-SEPTEMBER 2024

apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech

TOPIK BAHASAN

Suspensi

1. Definisi sediaan suspensi
2. Macam - macam sediaan suspensi
3. Stabilitas sediaan suspensi
4. Formulasi sediaan suspensi

SISTEM DISPERSI

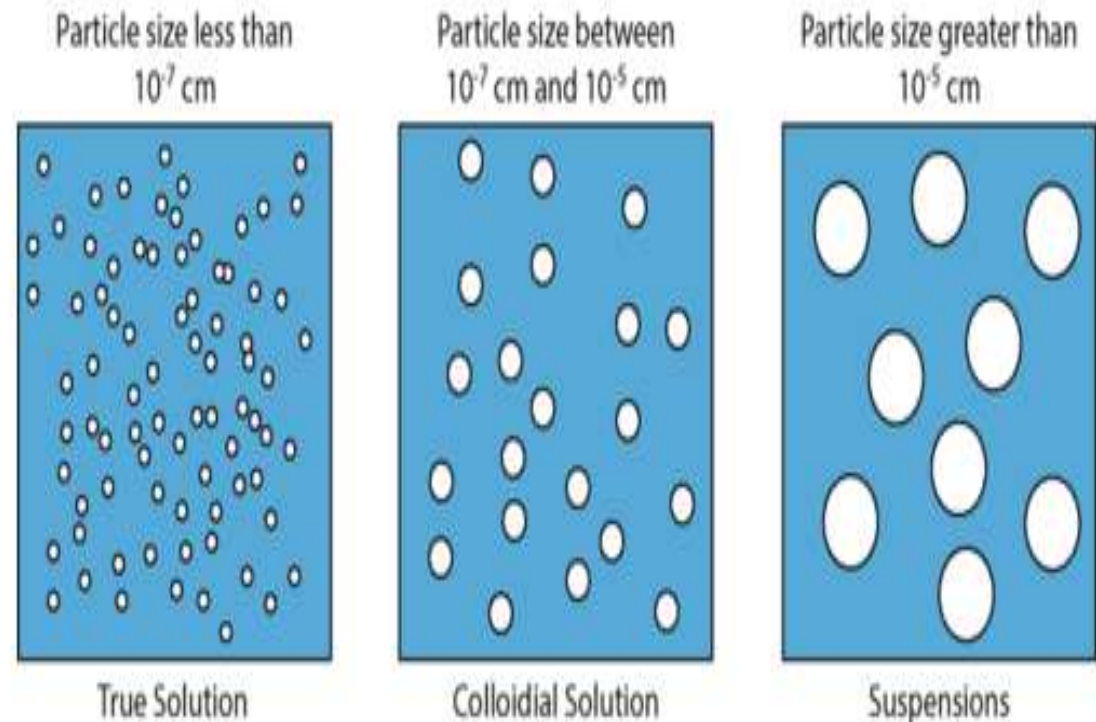
Table 5.1 Types of disperse systems

Disperse phase	Dispersion medium	Name	Examples
Liquid	Gas	Liquid aerosol	Fogs, mists, aerosols
Solid	Gas	Solid aerosol	Smoke, powder aerosols
Gas	Liquid	Foam	Foam-on-surfactant solutions
Liquid	Liquid	Emulsion	Milk, pharmaceutical emulsions
Solid	Liquid	Sol, suspension	Silver iodide sol, aluminium hydroxide suspension
Gas	Solid	Solid foam	Expanded polystyrene
Liquid	Solid	Solid emulsion	Liquids dispersed in soft paraffin, opals, pearls
Solid	Solid	Solid suspension	Pigmented plastics, colloidal gold in glass, ruby glass

Sistem dispersi didefinisikan sebagai sistem dua fase di mana fase terdispersi yang tidak larut atau tidak bercampur (misalnya, partikel padat atau tetesan cairan) didistribusikan melalui fase kontinu. Sistem dispersi biasanya diklasifikasikan berdasarkan ukuran fase terdispersi

SISTEM DISPERSI

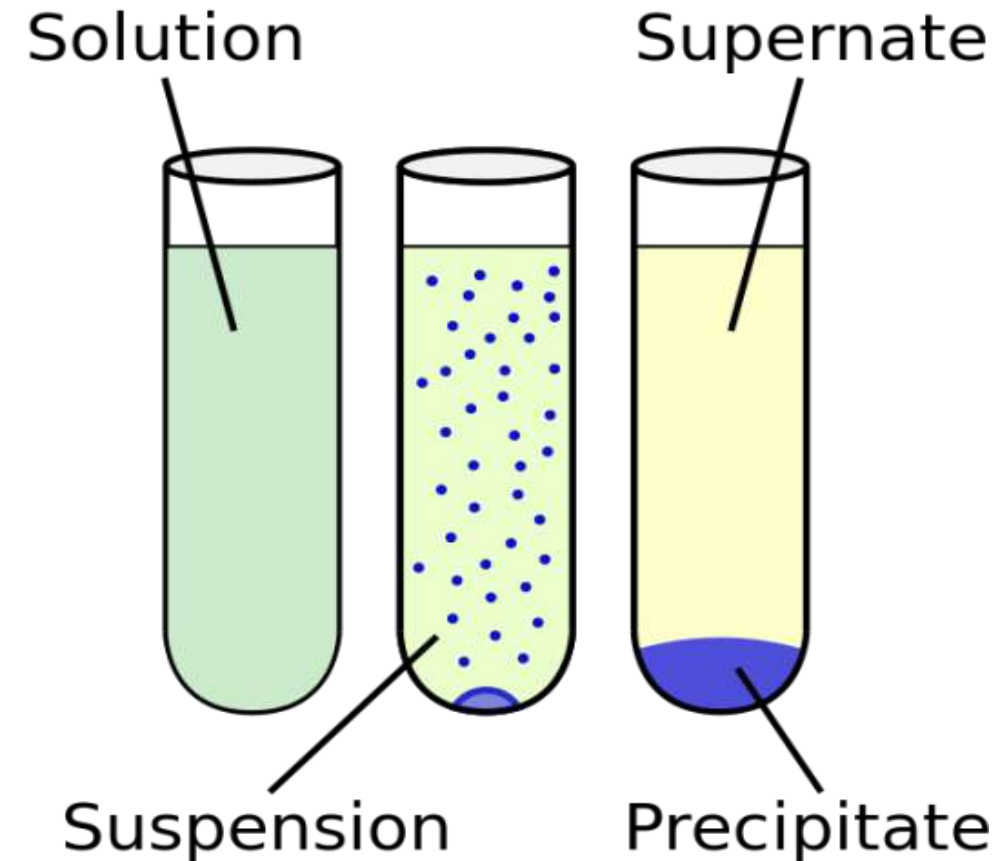
- Ukuran partikel solid 1 nm sampai 1 μm \rightarrow koloidal suspensi
- Ukuran partikel $> 1 \mu\text{m}$ disebut suspensi kasar (*coarse suspension*)
- *Coarse suspension* inilah yang biasa kita sebut suspensi.
- Umumnya mempunyai ukuran partikel 50-75 μm



<https://i.stack.imgur.com/A3TMx.png>

DEFINISI SUSPENSI

- **Suspensi** : dispersi bahan padat, umumnya obat, dalam media cair
- Suspensi farmasi juga merupakan sistem cair. Namun, dalam hal ini bahan padat (biasanya obat) tidak larut dalam pembawa sampai batas tertentu tetapi tetap sebagai partikel padat yang didistribusikan ke seluruh pembawa.
- Ada 2 fase yang berperan
 - ✓ Fase dalam/ fase terdispersi → partikel kecil
 - ✓ Fase luar/fase kontinu → cairan



ALASAN FORMULASI SUSPENSI



1. Ketika obat tidak larut dalam zat pembawa atau obat-obatan tertentu secara kimiawi tidak stabil dalam larutan
2. Untuk menutupi rasa pahit obat
3. Untuk meningkatkan stabilitas obat
4. Untuk mencapai pelepasan obat yang terkontrol/berkelanjutan.

KEUNTUNGAN SEDIAAN SUSPENSI

Suspensi dapat meningkatkan stabilitas kimia obat tertentu.
Misalnya Prokain penisilin G.

Obat dalam suspensi menunjukkan tingkat bioavailabilitas yang lebih tinggi daripada bentuk sediaan lainnya.

Solusi > Suspensi > Kapsul > Tablet Kompresi > Tablet Bersalut

Jika dibandingkan dengan bentuk sediaan larutan, konsentrasi obat yang relatif lebih tinggi dapat dimasukkan ke dalam produk suspensi.

Durasi dan onset aksi dapat dikontrol.
Misalnya. Suspensi Protamine Zinc-Insulin.

Suspensi farmasi dapat diformulasikan untuk menyediakan penghantaran obat yang terkontrol, misalnya sebagai injeksi intramuskular

Suspensi dapat menutupi rasa tidak enak/pahit obat.
Misalnya. Kloramfenikol

Disukai bagi konsumen yang tidak dapat menelan obat dalam bentuk sediaan padat, seperti bayi, anak-anak, dan orang tua



KEKURANGAN SEDIAAN SUSPENSI

Stabilitas fisik, sedimentasi dan pepadatan dapat menimbulkan masalah.

Perlu memastikan stabilitas fisik formulasi selama penanganan dan transportasi.

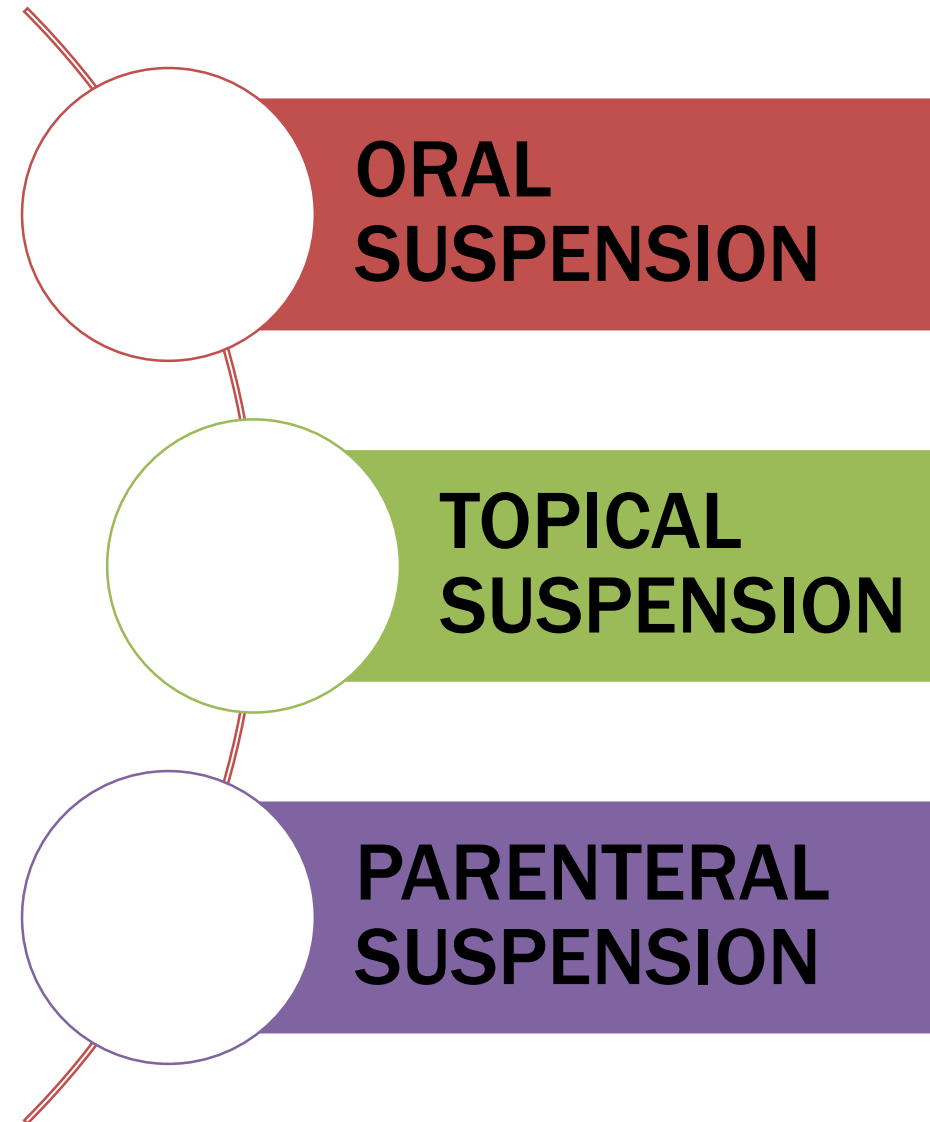
Dosis yang seragam dan akurat sulit dicapai kecuali suspensi dikemas dalam bentuk sediaan satuan.

Kemasan yang besar sehingga tidak praktis untuk dibawa oleh pasien

Formulasi sediaan suspensi kurang elegan



**PEMBAGIAN
SEDIAAN
SUSPENSI
MENURUT CARA
PENGUNAANNYA:**



SUSPENSI ORAL

- ✓ Suspensi oral adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih bahan aktif yang disuspensikan dalam pembawa yang diberi pemanis, pemberi rasa, kadang-kadang berwarna, dan biasanya kental yang dimaksudkan untuk pemberian oral.
- ✓ Untuk orang yang sulit menelan sediaan kapsul, tablet atau sediaan padat yang lain
- ✓ Sediaan suspensi oral memiliki kecepatan sedimentasi yang lambat dan dapat terdispersi dengan mudah melalui pengocokan ringan
- ✓ Ketika diformulasikan untuk digunakan sebagai obat tetes pediatrik, konsentrasi zat obat tersuspensi lebih besar untuk memungkinkan volume pemberian yang lebih rendah untuk dosis pediatrik.
- ✓ Suspensi kering adalah sediaan suspensi dengan fase terdispersi yang terpisah dari fasa pendispersinya dan didispersikan saat akan digunakan biasanya digunakan untuk obat yang mempunyai stabilitas terbatas dalam pelarut air



SUSPENSI TOPIKAL

- Suspensi topikal adalah suspensi yang dirancang untuk tujuan dermatologis, kosmetik dan perlindungan.
- Suspensi ini biasanya berwarna dan mungkin memiliki beberapa parfum, tetapi tidak mengandung pemanis dan perasa yang biasanya digunakan untuk pemberian oral.
- Konsentrasi fase terdispersi dapat melebihi 20%.
- Suspensi topikal dapat berupa sediaan cairan, seperti Calamine lotion, yang dirancang untuk meninggalkan endapan ringan zat aktif pada kulit setelah penguapan cepat dari media pendispersi.



SUSPENSI PARENTERAL

- Sistem heterogen yang mengandung partikel obat yang tidak larut yang disuspensikan kembali atau didispersikan kembali dalam pembawa air atau minyak nabati sebelum diberikan kepada pasien.
- Kebanyakan suspensi parenteral dirancang untuk pemberian intramuskular atau subkutan. Misalnya, suspensi Triamcinolone Acetonide Injectable untuk pemberian intramuskular (atau intra-artikular dan suspensi insulin zinc secara subkutan
- Suspensi parenteral dapat mengandung 0,5 sampai 30% b/b partikel padat.
- Viskositas dan ukuran partikel merupakan faktor yang signifikan karena mempengaruhi kemudahan injeksi (syringability)
- Sterilitas merupakan pertimbangan penting untuk suspensi parenteral. Karena berbentuk suspensi, tahapan filtrasi tidak dapat digunakan. Dengan demikian, penggunaan bahan aktif farmasi (API) steril dan proses aseptik diperlukan untuk pembuatannya. Selain itu, pengawet antimikroba tidak dianjurkan untuk suspensi intravena (IV).



SUSPENSI LAINNYA

Rektal

- Suspensi rektal adalah sediaan cair yang ditujukan untuk penggunaan rektal. Suspensi ini digunakan untuk pengobatan atau pengelolaan gangguan lokal usus besar,
- Pertimbangan formulasi dan kualitas untuk suspensi rektal mirip dengan suspensi oral

Otic

- Ini adalah sediaan cair yang mengandung partikel mikro yang dimaksudkan untuk aplikasi di telinga luar. Kebanyakan suspensi otic adalah antibiotik, kortikosteroid, atau analgesik untuk pengobatan infeksi telinga, peradangan, dan nyeri. Suspensi otic umumnya diformulasikan sebagai suspensi steril karena bersentuhan dengan permukaan mukosa.

Ophthalmic

- Suspensi mata adalah sediaan cair steril yang mengandung partikel padat yang terdispersi dalam pembawa cair yang ditujukan untuk aplikasi pada mata. Sangat penting bahwa suspensi tersebut mengandung obat dalam bentuk mikron untuk mencegah iritasi dan/atau goresan pada kornea. Suspensi mata tidak boleh digunakan jika ada bukti penggumpalan atau agregasi.

Pulmonary

- Aerosol adalah suspensi partikel obat atau larutan obat di udara dan digunakan untuk inhalasi pengiriman obat ke paru-paru. Propelan yang mudah menguap sering digunakan sebagai pembawa untuk aerosol farmasi.

SEDIAAN SUSPENSI FARMASI YANG DIHARAPKAN

Partikel tersuspensi tidak boleh mengendap dengan cepat dan sedimen yang dihasilkan, harus mudah disuspensikan kembali dengan menggunakan pengocokan ringan.

Partikel tersuspensi harus berukuran kecil dan seragam untuk memberikan produk yang halus dan elegan, bebas dari tekstur berpasir.

Harus memiliki bau, warna dan palatabilitas yang menyenangkan.

Suspensi tidak boleh terlalu kental untuk dituangkan dengan bebas dari botol atau mengalir melalui jarum suntik (untuk suspensi injeksi).

Harus stabil secara fisik, kimia dan mikrobiologi.

Suspensi parenteral / oftalmik harus dapat disterilkan, bersifat isotonic, dan tidak mengiritasi.

Sediaan topical harus cukup cair untuk menyebar dengan mudah ke area yang terkena tetapi tidak terlalu cair sehingga terlalu cepat keluar dari permukaan.

Sediaan topikal, Suspensi harus cepat kering dan memberikan lapisan pelindung elastis yang tidak mudah terkelupas.

STABILITAS SUSPENSI

Suspensi merupakan sistem yang tidak stabil secara termodinamik, cenderung untuk kehilangan stabilitas

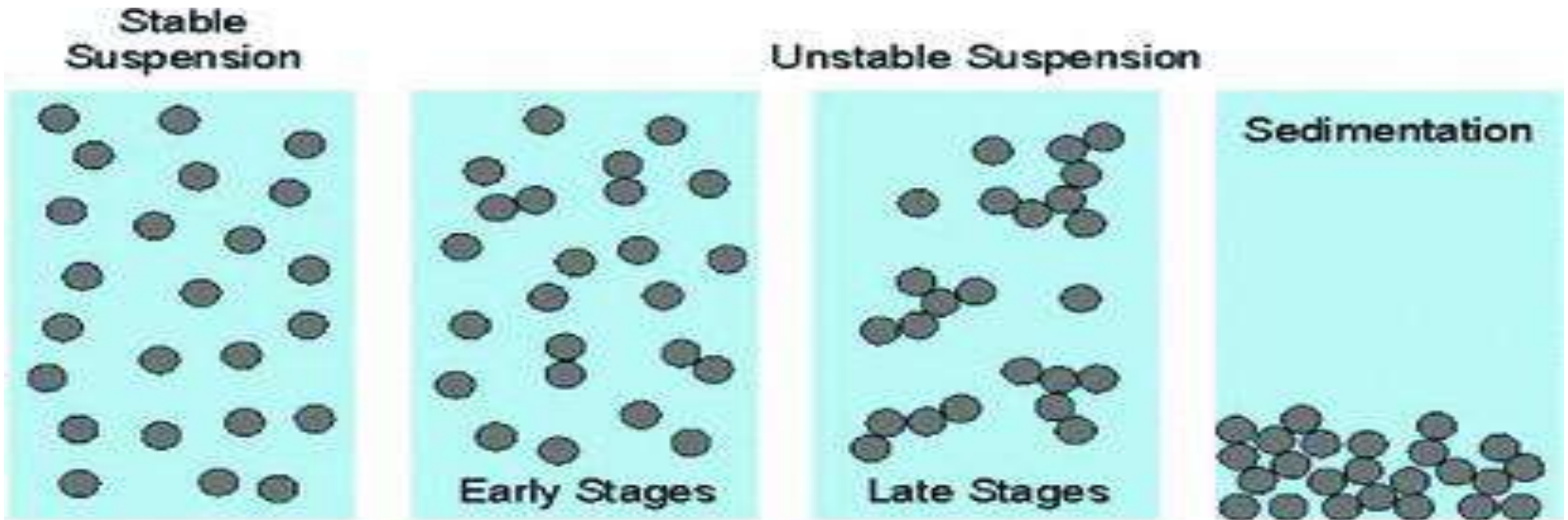
Sistem cenderung menuju energi minimum

Stabilitas fisik mempengaruhi keseragaman produk → dosis akurat

Ada 3 kemungkinan yang terjadi untuk meminimumkan energi sistem:

- *Bahan mungkin berflokulasi dan mengendap dengan cepat → perubahan bisa reversible maupun irreversible tergantung energi akhir*
- *Material mengendap dengan kecepatan yang sangat lambat → caking (appear stable at along period)*
- *Laju flokulasi lebih lambat, skala waktu yang mirip dengan waktu penyimpanan yang wajar untuk produk*

STABILITAS SUSPENSI



STABILITAS SUSPENSI

- Pertimbangan stabilitas kimia umum berlaku untuk suspensi seperti sediaan farmasi. Obat harus tetap stabil secara kimiawi selama masa simpan produk yang diinginkan. Stabilitas fisik sama pentingnya untuk formulasi suspensi.
- Untuk mendapatkan suspensi yang stabil secara kimia dan fisika, hal-hal berikut harus diperhatikan.
 1. Tingkat pengendapan/Sedimentasi partikel tersuspensi
 2. Batasan Hukum Stokes
 3. Sedimentasi dalam sistem flokulasi dan deflokulasi
 4. Flokulasi terkendali
 5. Pengaruh ukuran partikel pada stabilitas suspensi
 6. Pertumbuhan kristal
 7. Penggunaan pembawa terstruktur

SEDIMENTASI

- Pengendapan atau sedimentasi merupakan masalah yang sangat penting dalam stabilitas suspensi.
- Sediaan suspensi diformulasikan dengan mengurangi laju pengendapan. Akan tetapi, pengendapan yang sangat lambat dalam suspensi yang dideflokulasi dapat menyebabkan partikel mengendap sebagai residu padat di bagian dasar wadah → *caking*.
- Sedimentasi partikel dalam suspensi diatur oleh berbagai faktor:
 1. Ukuran Partikel
 2. Kerapatan Partikel
 3. Kerapatan Dan Viskositas Pembawa

SEDIMENTASI

Hubungan antara kecepatan sedimentasi partikel, diameter partikel, percepatan gravitasi, densitas partikel tersuspensi, densitas dan viskositas pembawa dalam suspensi dapat ditentukan dengan menggunakan hukum Stokes yang secara matematis dinyatakan sebagai :

$$V = \frac{d^2 (\Delta - \Delta_0) g}{\eta}$$

Keterangan :

- V = kecepatan aliran
- d = diameter dari partikel
- Δ = berat jenis dari partikel
- Δ_0 = berat jenis cairan
- g = gravitasi
- η = viskositas cairan

BATASAN HUKUM STOKES'S

- Hukum Stokes didasarkan pada beberapa asumsi, yang mungkin tidak selalu berlaku untuk suspensi farmasi. Hukum ini berlaku untuk suspensi farmasi encer yang terdiri dari tidak lebih dari 2% padatan.
- Dalam suspensi encer, partikel padat mengendap tanpa gangguan satu sama lain yang disebut pengendapan bebas.
- Dalam suspensi terkonsentrasi, gangguan ini dapat terjadi dan dapat menghambat hasil pengendapan.
- Bentuk dan ukuran partikel juga penting dalam persamaan Stokes. Persamaan ini mengasumsikan partikel bulat dan monodispersi, yang mungkin tidak ditemui dalam sistem nyata. Keterbatasan hukum Stoke meliputi:
 1. Perbedaan densitas negatif dalam persamaan Stoke
 2. Kandungan padatan terdispersi tinggi
 3. Konstanta dielektrik
 4. Gerakan Brown

SEDIMENTASI DALAM SISTEM FLOKULASI DAN DEFLOKULASI

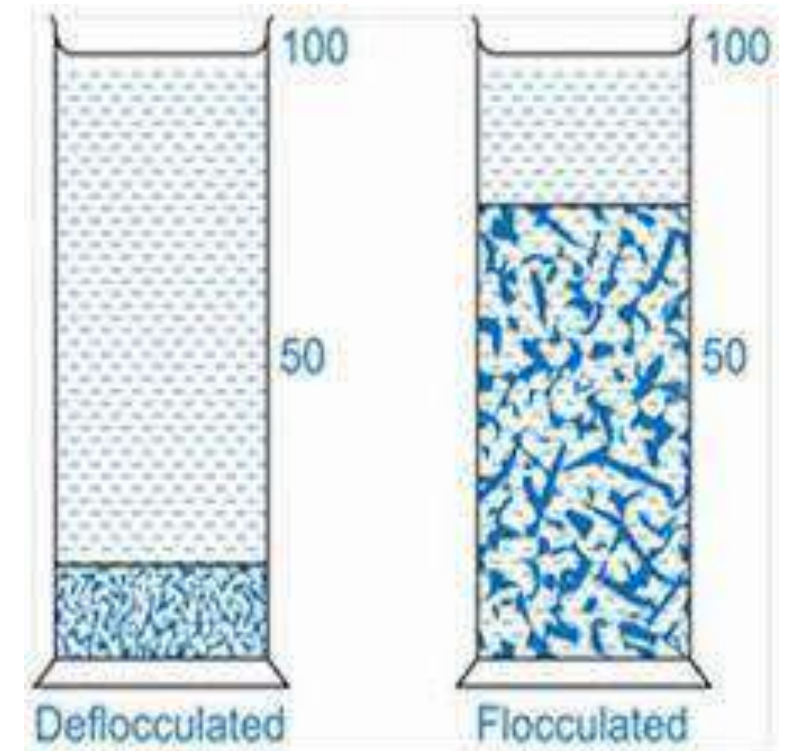
Sistem flokulasi

- Partikel beragregat dengan ukuran yang besar
- Laju sedimentasi cepat
- Endapan longgar sehingga dapat diresuspensikan kembali → tidak terjadi *caking*
- Volume sedimentasi besar

Sistem deflokulasi

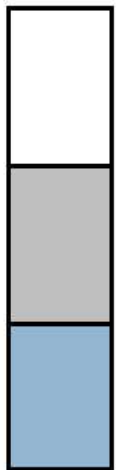
- Partikel terdispersi sebagai unit terpisah
- Laju sedimentasi lambat
- Endapan kompak / memadat → terbentuk *caking*
- Volume sedimentasi kecil

Tingkat flokulasi suatu sistem dapat didefinisikan ulang oleh tingkat sedimentasi dengan menggunakan dua parameter sedimentasi yang umumnya penting

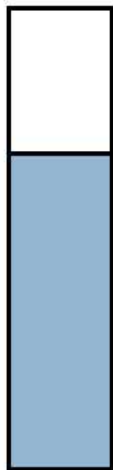


PARAMETER SEDIMENTASI

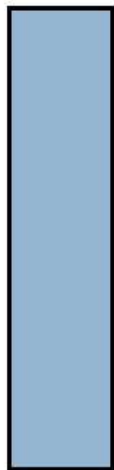
$$F = \frac{\text{volume of sediment } V_u}{\text{original volume } V_o}$$



F=0.5



F=1.0



F=1.5

- Volume sedimentasi (F) merupakan perbandingan antara volume sedimentasi akhir (V_u) terhadap volume mula-mula suspensi (V_o) sebelum mengendap
- Nilai F biasanya terletak antara 0 sampai 1 untuk setiap suspensi farmasi.
- F= 1 (satu) untuk Suspensi Ideal; F=0 (Nol) Sedimentasi sempurna, Suspensi tidak stabil sama sekali
- F harus mendekati nilai satu
- F>1: yaitu $V_u > V_o$; Volume sedimen lebih besar dari volume aslinya karena jaringan flok yang terbentuk di dalam suspensi dan sedimen, lepas dan mengembang.

PARAMETER SEDIMENTASI

Degree of flocculation (β)

Rasio volume sedimentasi suspensi terflokulasi ,F , dengan volume sedimentasi suspensi deflokulasi, F_{∞}

$$\text{Degree of flocculation } (\beta) :- \frac{F}{F_{\infty}} = \frac{\text{Volume of flocculated susp.}}{\text{Volume of deflocculated susp.}}$$

Nilai minimum β adalah 1 \rightarrow volume sedimentasi suspensi terflokulasi sama dengan volume sedimentasi suspensi terdeflokulasi.

Derajat flokulasi adalah parameter yang berguna karena membandingkan suspensi yang dievaluasi dengan standar: keadaan sistem terdeflokulasi

PERBEDAAN SISTEM FLOKULASI DAN DEFLOKULASI

Flocculated suspensions

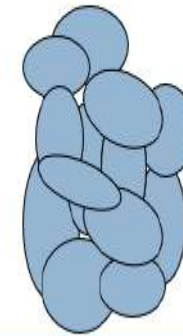
The particles of dispersed phase

1. aggregate and form a loose networklike structure.
2. Sedimentation rate is high.
3. Sediment formed is loosely packed and does not form a hard cake.
4. Sediment can be easily redispersed on shaking.
5. Lack of elegance since the particles of the dispersed phase tend to separate from the dispersion medium

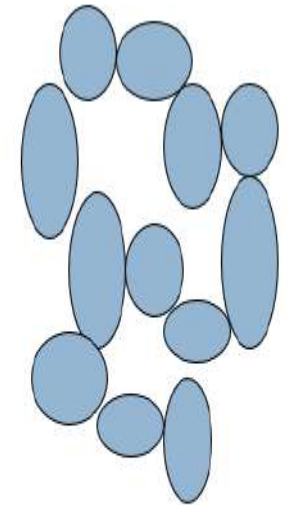
Deflocculated suspensions

The particles of the dispersed phase remain as separate entities.

- Sedimentation rate is low.
- Sediments formed is tightly packed and a hard cake is formed.
- It is difficult to redisperse the sediment on shaking
- Elegant because of the uniform appearance of the suspension.



deflocculation



flocculation

FLOKULASI TERKENDALI

- Suspensi di mana semua partikel, menurut teori DLVO, dianggap stabil. Flokulasi harus dikontrol dengan hati-hati, dan viskositas tidak boleh terlalu tinggi untuk mempersulit redispersi.
- Berdasarkan **teori DLVO** (Deryaguin-Landau-Verwey-Overbeek), stabilitas koloid merupakan keseimbangan antara gaya tarik menarik Van der Waals dan gaya tolak menolak elektrik karena muatan permukaan
- Flokulasi terkontrol dapat dicapai dengan kombinasi kontrol ukuran partikel dan penggunaan agen flokulasi. Kategori yang paling umum dari agen flokulasi adalah elektrolit, surfaktan, dan polimer.

teori DLVO :

$$V_T = V_R + V_A$$

V_T = total interaksi energi

V_R = total gaya tolak

V_A = total gaya tarik

Over-flocculation tidak dikehendaki karena partikel yang mengembang akan mengganggu keseragaman, viskositas dan penampilan sediaan → *controlled flocculation*

AGEN FLOKULASI

Elektrolit

- Elektrolit bekerja sebagai zat yang memflokulasi dengan cara mengurangi tahanan elektrik antara partikel tersebut sehingga terjadi suatu pengurangan zeta potensial dan pembentukan suatu jembatan antara partikel-partikel yang berdekatan. Jembatan antar partikel ini menyebabkan ikatan antar partikel tersebut membentuk suatu struktur yang longgar. Elektrolit yang dapat digunakan antara lain adalah, KCl, NaCl.

Surfaktan

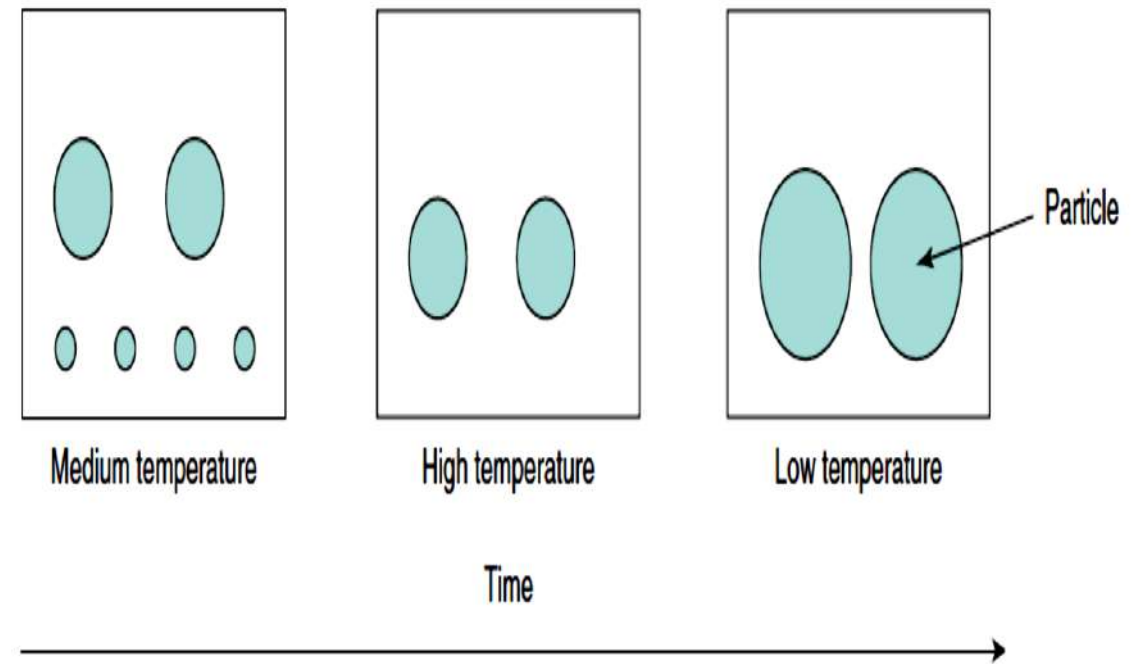
- Baik surfaktan ionik maupun nonionik dapat digunakan sebagai bahan pengflokulasi. Surfaktan ionik menyebabkan flokulasi dengan menetralkan muatan pada partikel. Karena strukturnya yang panjang, surfaktan nonionik diadsorpsi ke lebih dari satu partikel, sehingga membentuk struktur flokulasi yang longgar.

Polimer

- Polimer merupakan suatu senyawa berantai panjang dengan bobot molekul yang tinggi dan mengandung gugus-gugus aktif di sepanjang rantainya. Zat ini bekerja sebagai zat pemflokulasi karena sebagian rantainya diadsorpsi pada permukaan partikel, dengan bagian yang tersisa mengarah ke medium dispersi dan menjadi jembatan perlekatan dengan partikel lainnya, yang pada akhirnya terbentuk flokulasi.

PERTUMBUHAN KRISTAL

- Pertumbuhan kristal juga dikenal sebagai Ostwald ripening adalah proses agregasi partikel berukuran kecil untuk menghasilkan partikel berukuran besar. Ini adalah fenomena yang dapat mempengaruhi suspensi farmasi dengan mempengaruhi ukuran partikel rata-rata. Pertumbuhan kristal kadang-kadang sangat penting untuk sedimentasi suspensi, stabilitas fisik, redispersibilitas, penampilan, dan bioavailabilitas
- Jika suhu naik, lebih banyak bahan terlarut dari partikel yang lebih kecil, ukuran partikel berkurang. Ketika suhu turun, obat mencoba untuk mengkristal kembali pada permukaan partikel yang ada. Partikel yang lebih besar akan meningkat secara bertahap. Dengan demikian, sedikit perubahan suhu dapat menyebabkan spektrum ukuran partikel bergeser ke nilai yang lebih tinggi.



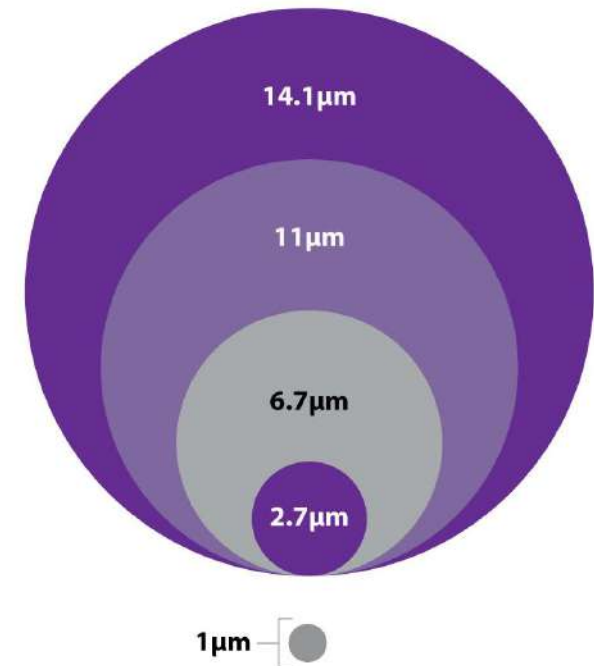
PENGGUNAAN PEMBAWA TERSTRUKTUR (THICKENING AGENT / SUSPENDING AGENTS)

- Pembawa terstruktur umumnya cairan dari polimer alami dan sintetis, seperti metilselulosa, karboksimetilselulosa, natrium karboksimetilselulosa, akasia, gelatin, dll. Mereka adalah agen yang memberikan viskositas dan pada dasarnya mengurangi laju sedimentasi dalam sistem terdispersi. Pembawa ini bersifat plastik atau pseudoplastic dan beberapa tiksotropi.
- Untuk suspensi yang dideflokulasi, sifat *shear-thinning* dari pembawa terstruktur akan memungkinkan redistribusi partikel dari sedimen kecil dengan mudah. Namun, dapat membentuk *caking*, yang tidak akan dapat disuspensikan kembali oleh media cair.
- Pembawa terstruktur lebih disukai dalam sistem suspensi terflokulasi. Ketika pengocokan dihentikan, pembawa kembali ke konsistensi aslinya yang lebih tinggi, dan itu membuat partikel tetap tersuspensi. Suspensi terflokulasi tanpa pembawa terstruktur mungkin tidak terlihat elegan jika volume sedimentasi tidak mendekati 1. Konsentrasi polimer dalam pembawa terstruktur tergantung pada konsistensi, ukuran partikel dan kepadatan.

FAKTOR –FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS

1. Ukuran partikel

- Makin kecil ukuran partikel → luas permukaan semakin besar → daya tekan ke atas semakin besar → memperlambat Gerakan partikel untuk mengendap
- Makin besar ukuran partikel → luas permukaan semakin kecil → daya tekan ke atas semakin kecil (gaya gravitasi besar) → mempercepat Gerakan partikel untuk mengendap
- Untuk memperkecil ukuran partikel : digerus, mixer,



FAKTOR –FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS

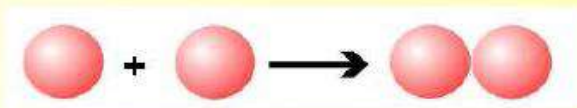
2. Viskositas

- Viskositas (kekentalan) dapat memperlambat pengendapan → suspensi bisa stabil lebih lama
- Namun perlu diperhatikan, sediaan suspensi tidak boleh terlalu kental karena sediaan harus mudah dikocok dan dituang



FAKTOR –FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS

Strength of interparticle forces

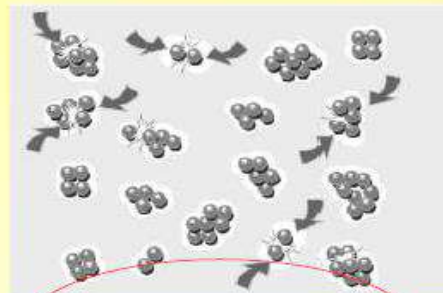


Encounters between particles occur as a result of **Brownian motion** and stability of a suspension is determined by the interaction between particles during these encounters

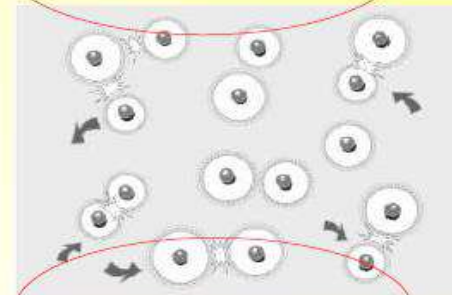
Stability depends on the **balance of attractive** and **repulsive interactions**

Attraction from van der Waals forces between particles.

Repulsion is a consequence of interaction between **similar charged** electric double layers and **particle -solvent affinity**.



There is no repulsion



There is repulsion

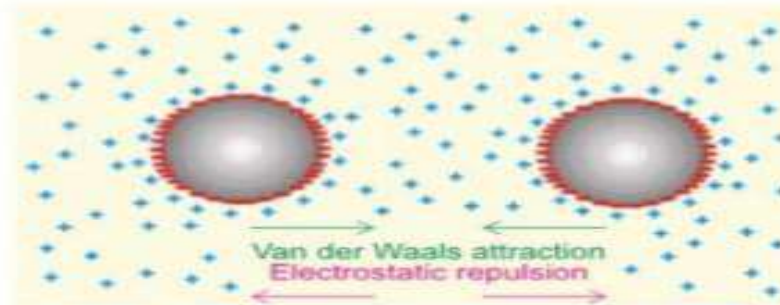
3. Jumlah partikel (konsentrasi)

- Semakin banyak jumlah partikel → partikel saling bertabrakan (interaksi antar partikel) → cepat terbentuk endapan
- **Attractive force** → Mengakibatkan flokulasi, agregasi, dsb. Macamnya:
 - Dipole-dipole
 - Dipole-induce dipole
 - London
 - Van der waals
- **Repulsive force** → Memiliki pengaruh menstabilkan pada suspensi karena mereka bekerja melawan agregasi partikel tersuspensi

FAKTOR –FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS

Particle-particle interactions (Attractive forces vs Repulsive forces)

- At high electrolyte conc → Attractive force predominate and cause *coagulation*

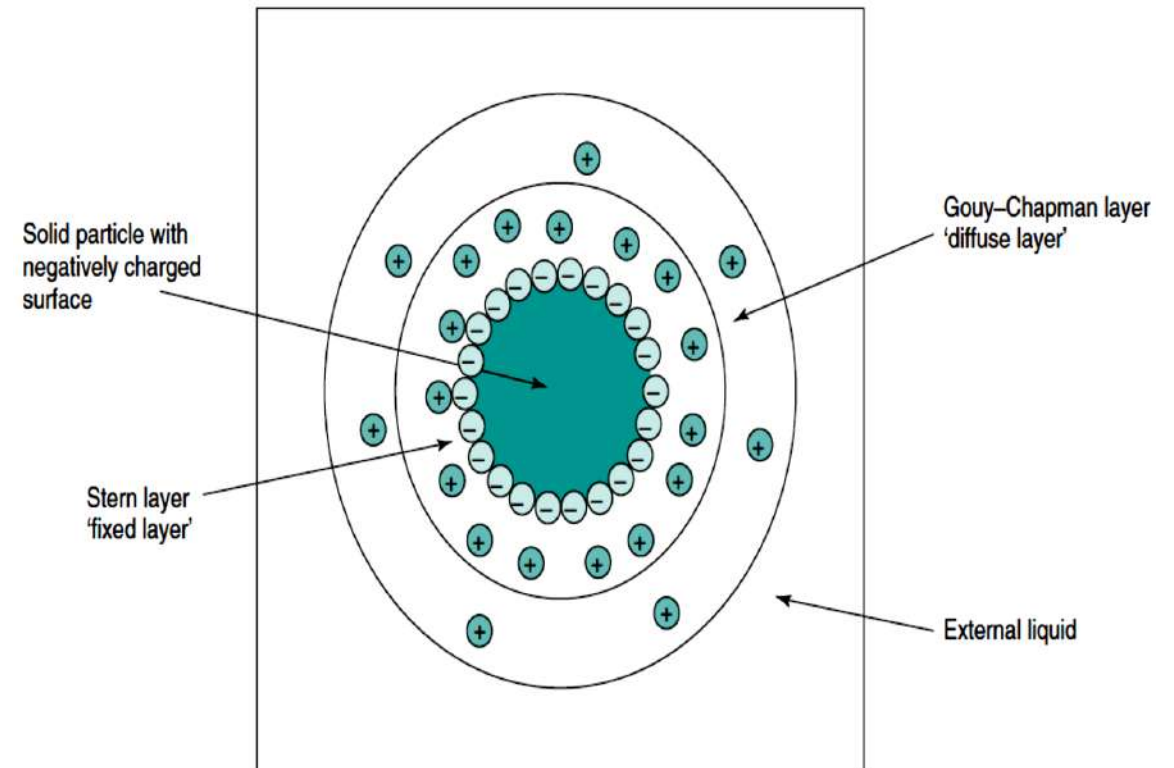


- At low electrolyte conc → Repulsive force predominate

FAKTOR –FAKTOR YANG MEMPENGARUHI STABILITAS

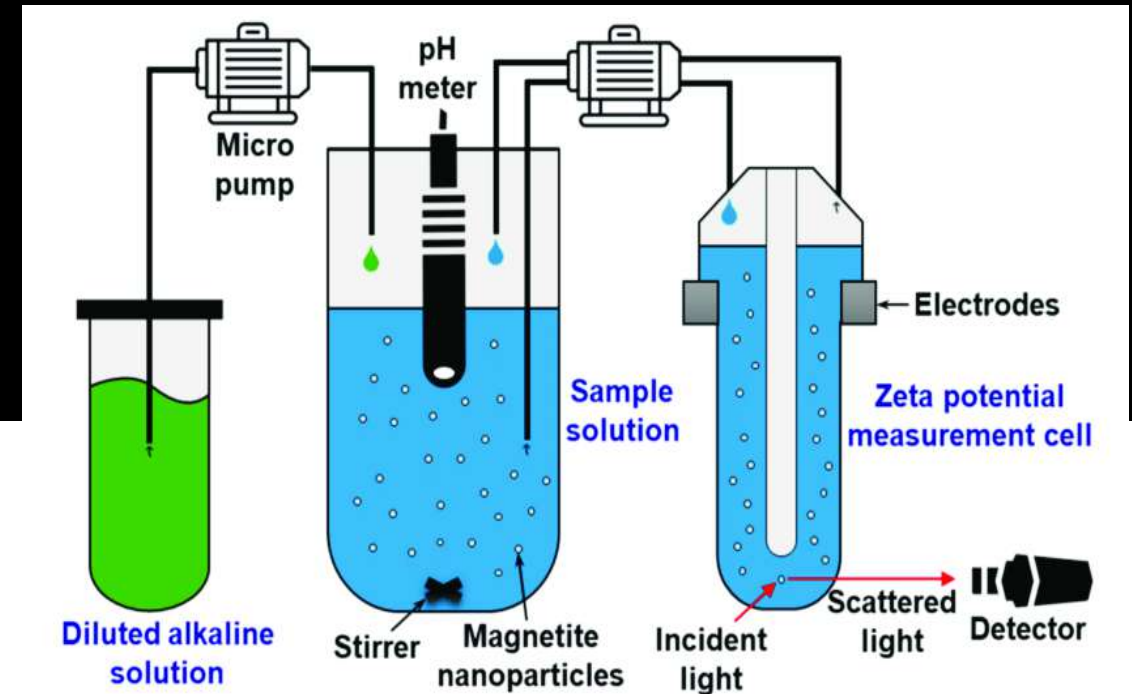
4. Interaksi antara partikel – cairan pembawa

- Bahan padat tidak akan larut dalam media cair kecuali memiliki beberapa kesamaan kimia.
- Dalam suspensi kemungkinan terjadi interaksi antara partikel dan media
- Sifat dan muatan partikel bersifat natural sehingga untuk menyesuaikan ukuran partikel dan mengubah viskositas sediaan



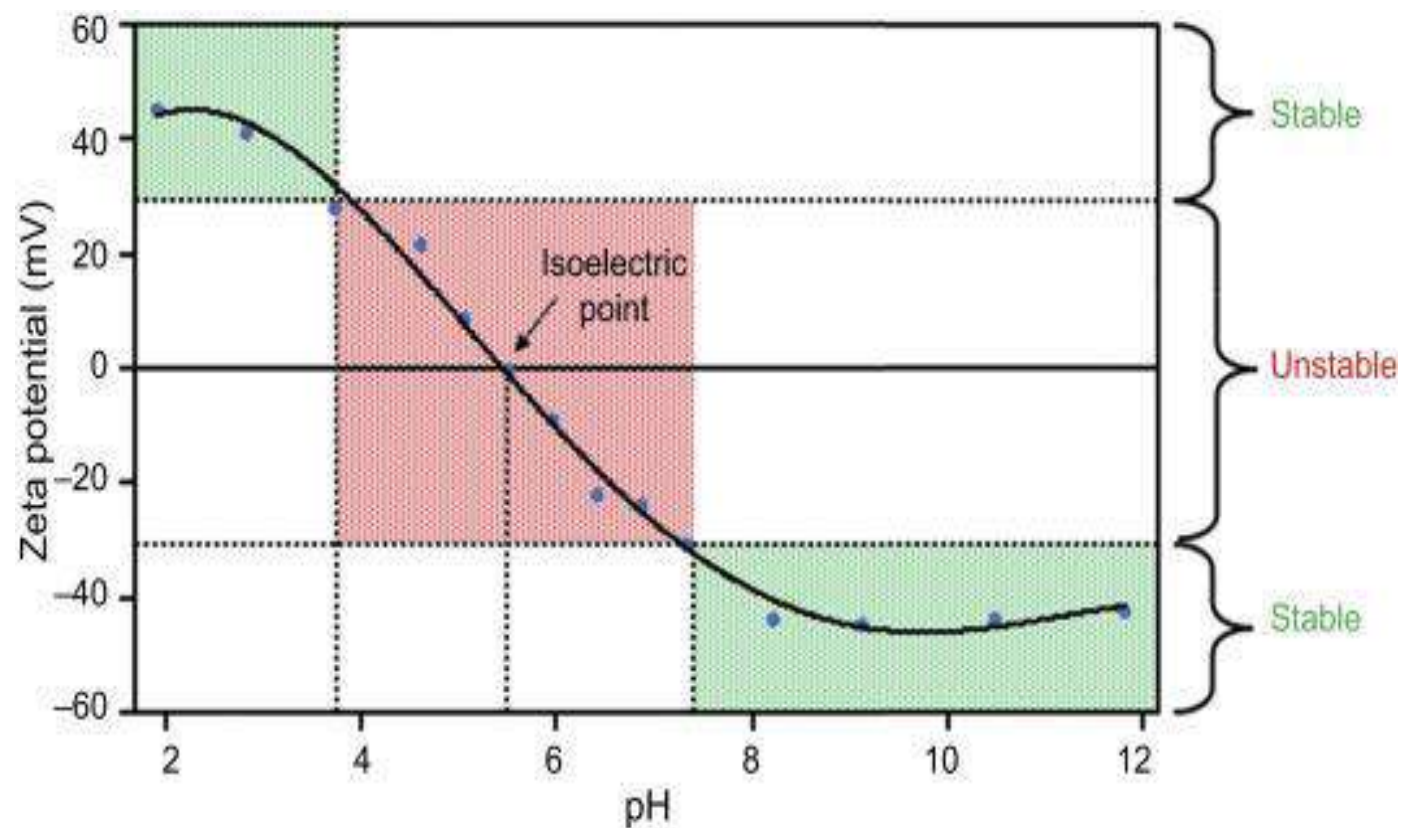
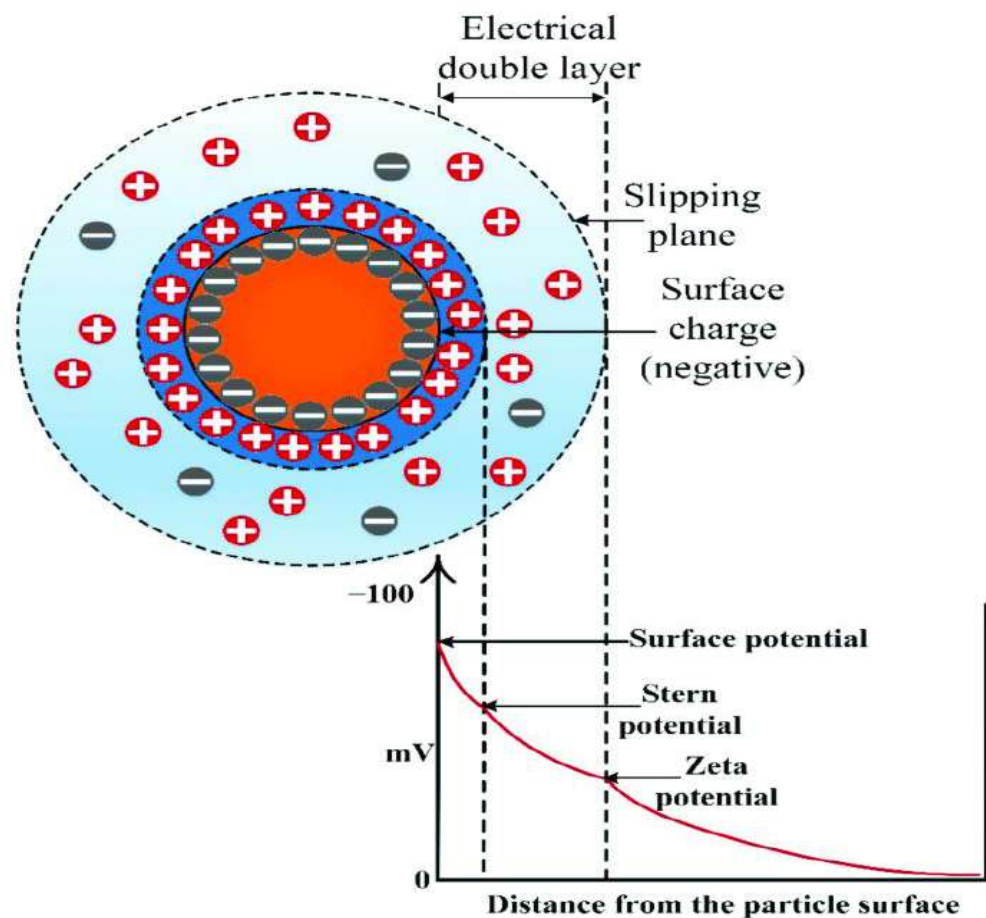
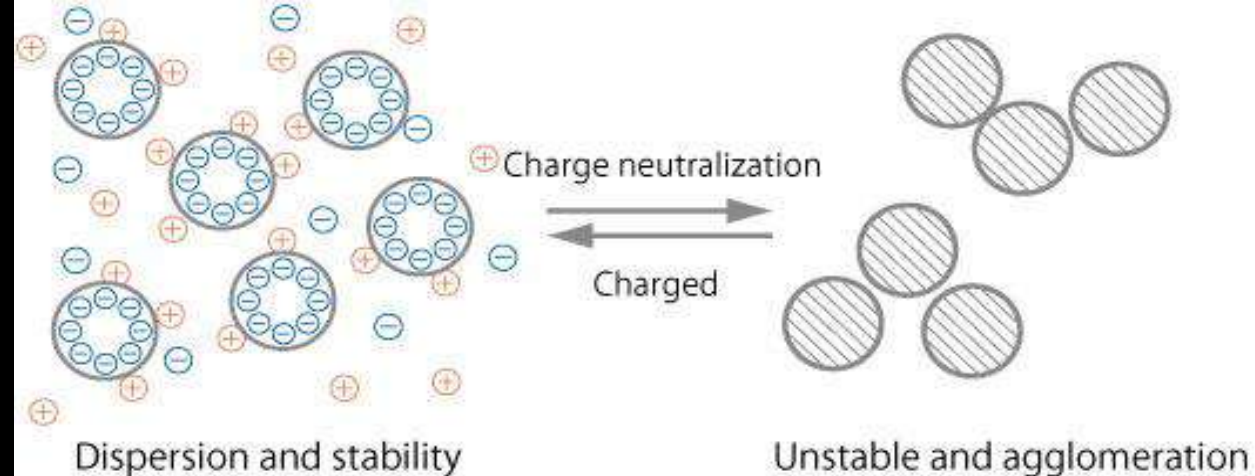
ZETA POTENSIAL

- Zeta potensial adalah parameter muatan listrik antara partikel koloid.
- Semakin tinggi nilai potensial zeta maka semakin mencegah terjadinya flokulasi (Peristiwa penggabungan koloid dari yang kecil menjadi besar)



Zeta potensial (mV)	Stabilitas sistem koloid
0 sampai ± 5	Terjadi koagulasi
± 10 sampai ± 30	<i>Incipient instability</i>
± 30 sampai ± 40	<i>Moderat stability</i>
± 40 sampai ± 60	<i>Good stability</i>
$> \pm 60$	<i>Excellent stability</i>

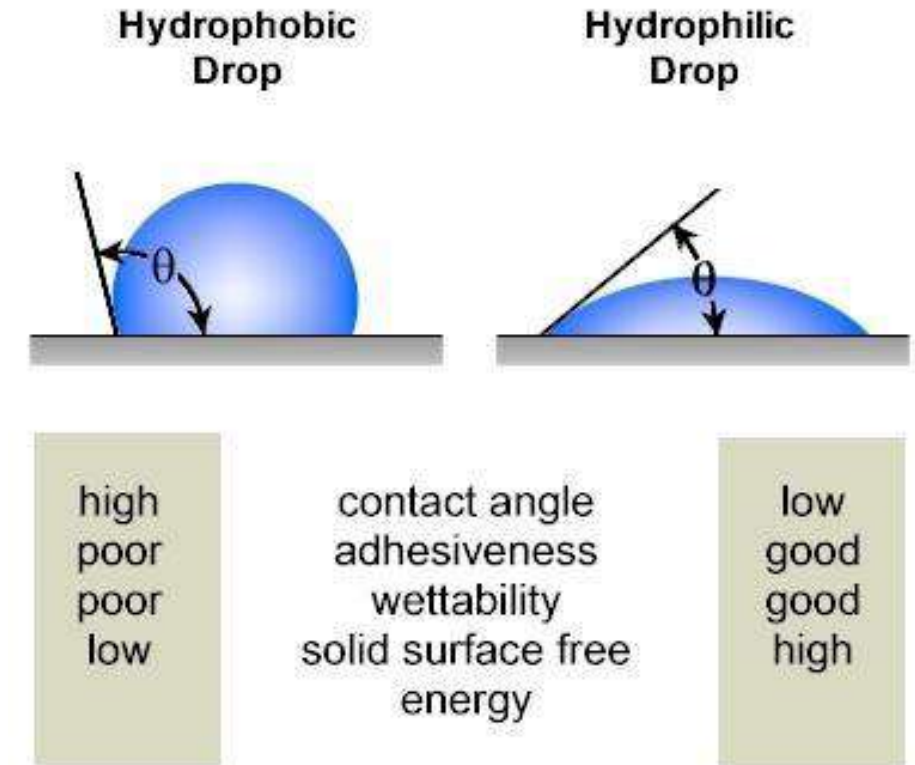
ZETA POTENTIAL



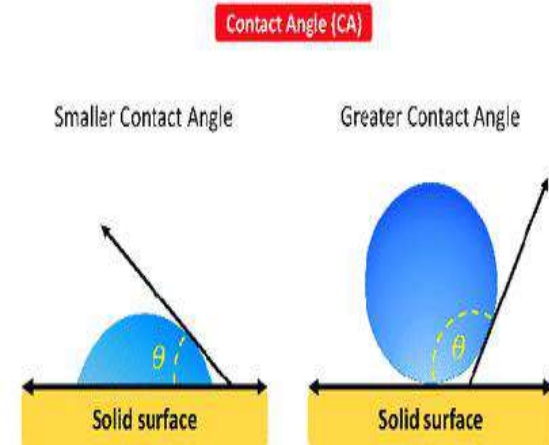
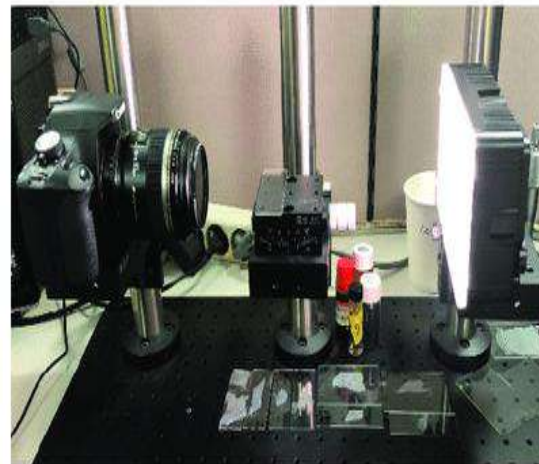
ANTARMUKA SOLID-LIQUID

CONTACT ANGLE

- Tiap partikel dalam sediaan suspensi harus dapat terbasahi oleh media.
- Partikel dapat terbasahi jika sudut kontak $0-90^\circ \rightarrow$ Ada interaksi antara permukaan cair & padat. Hidrofilik \rightarrow readily wet by water or aqueous medium
- Tidak basah, jika sudut kontak $> 90^\circ \rightarrow$ Tidak ada interaksi antara permukaan cair & padat. Hidrofobic \rightarrow more easily wetted by an organic or nonpolar liquid
- Klasifikasi solid berdasarkan sudut kontak
 - $(\theta) = 0^\circ$ padatan benar-benar basah oleh cairan
 - $0-90^\circ$ pembasahan atau pembasahan Sebagian
 - $> 90^\circ$ tidak membasahi
 - Mendekati 180° padatan tidak dapat dibasahi oleh cairan

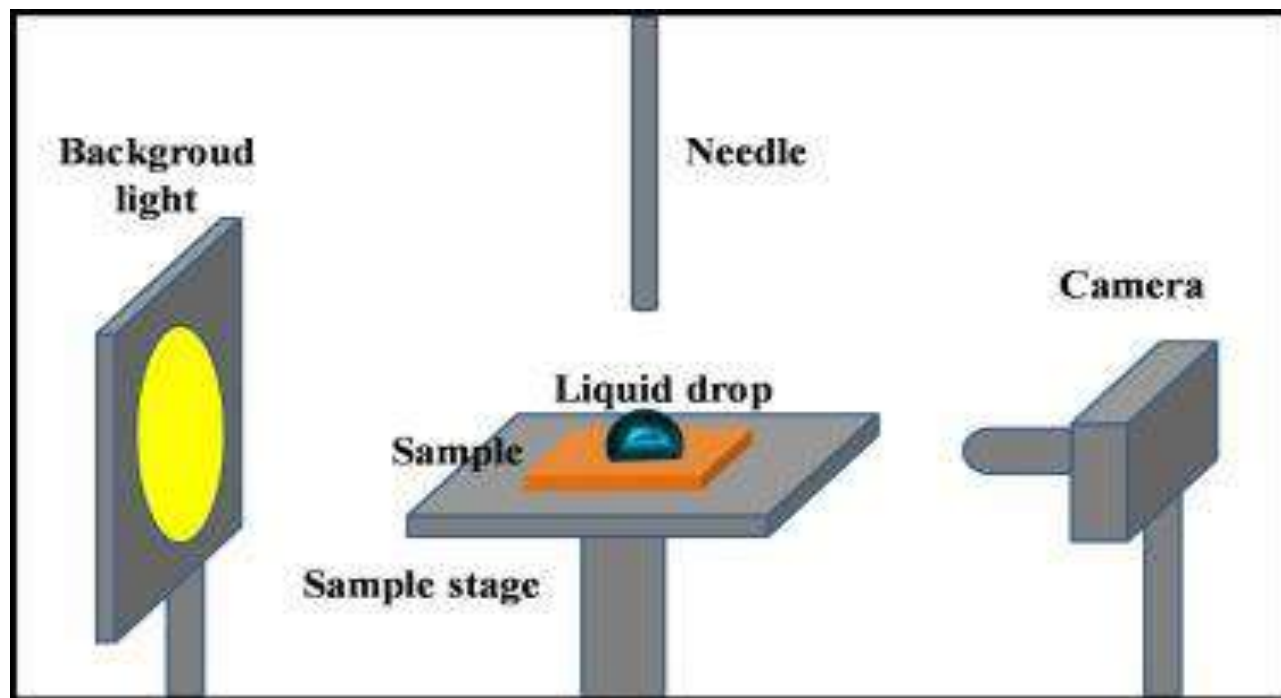


CONTACT ANGLE



(a)

(b)



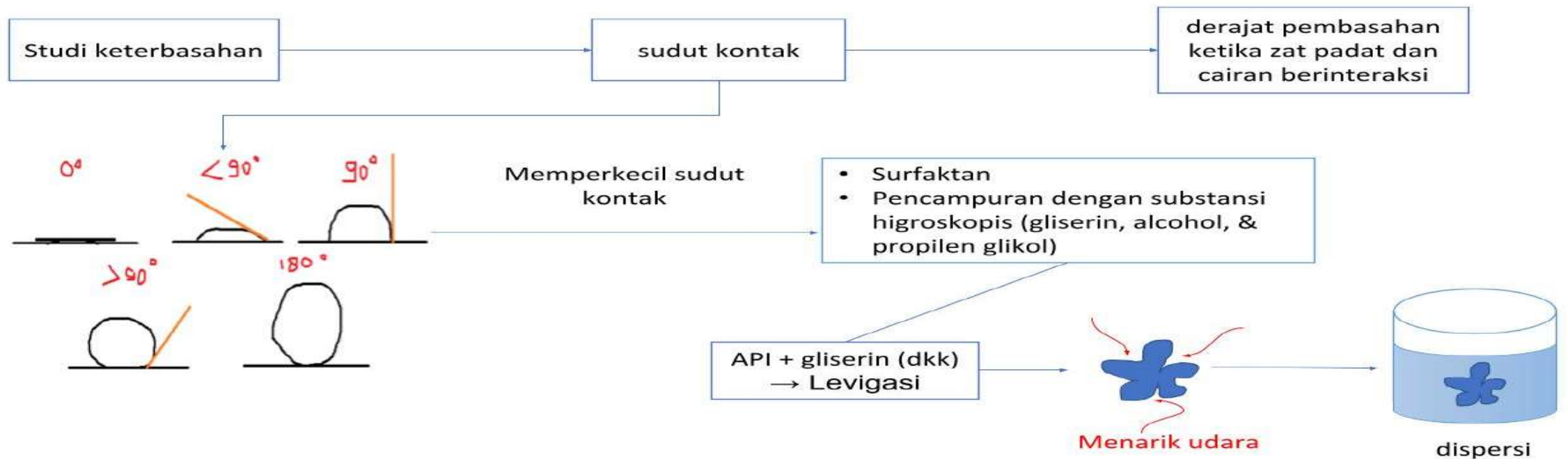
Video

Resolution: 1024 x 768 x 24

Name	Drop Image	Left Angle	Right Angle	Description
C:\Users\VISHRU\De		112.087171...	112.087171...	sample

CONTACT ANGLE

Wetting Of Particle Or Reducing Contact Angle

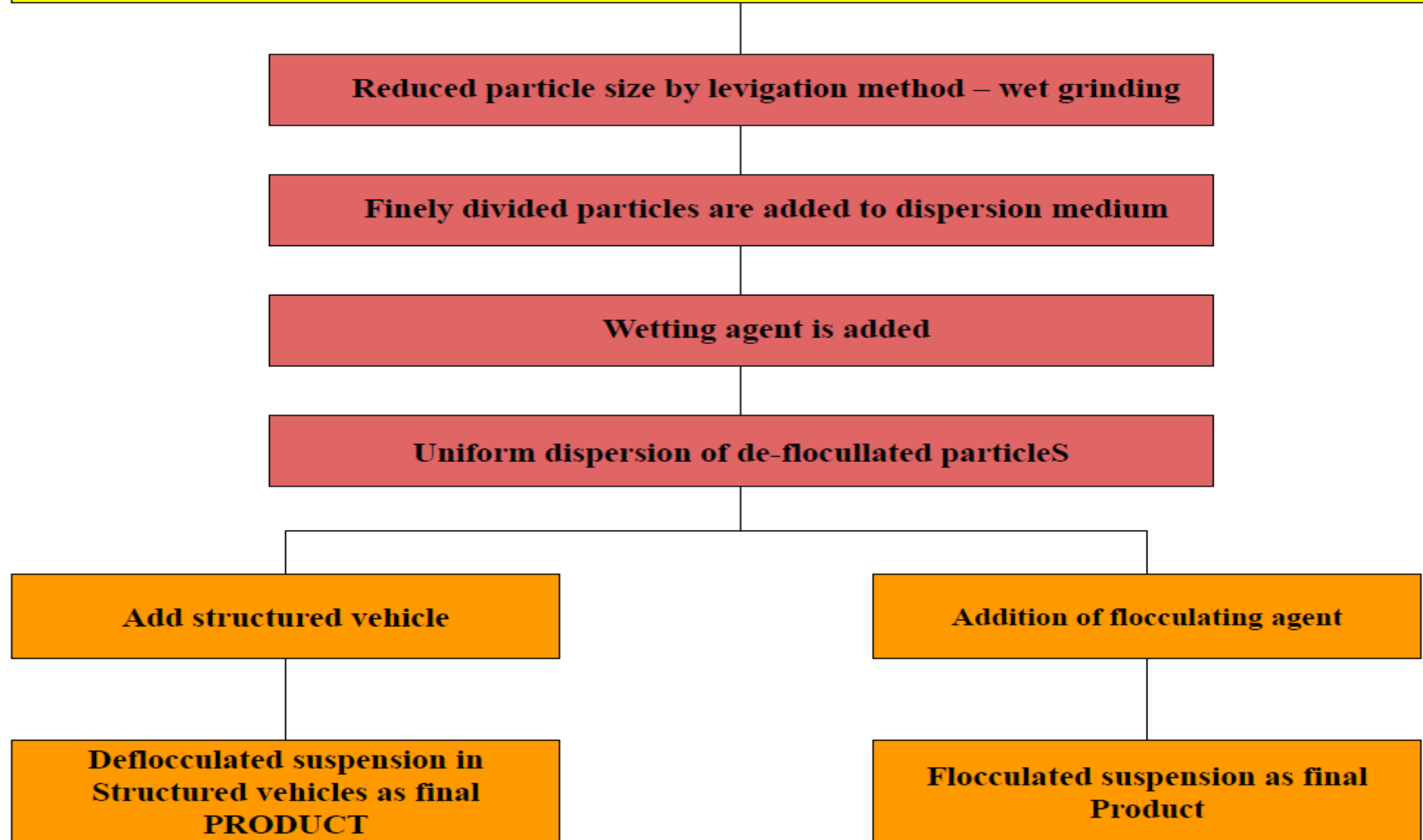


METODE PEMBUATAN SUSPENSI

- 1. Metode dispersi → dengan cara menambahkan serbuk bahan obat ke dalam mucilage yang telah terbentuk kemudian diencerkan**
- 2. Metode persipitasi → obat dilarutkan dalam pelarut organik yang kemudian disuspensikan dengan pelarut air → akan terbentuk endapan halus**

Formulation of Pharmaceutical Suspension

Prepared by ThePharmapedia.com



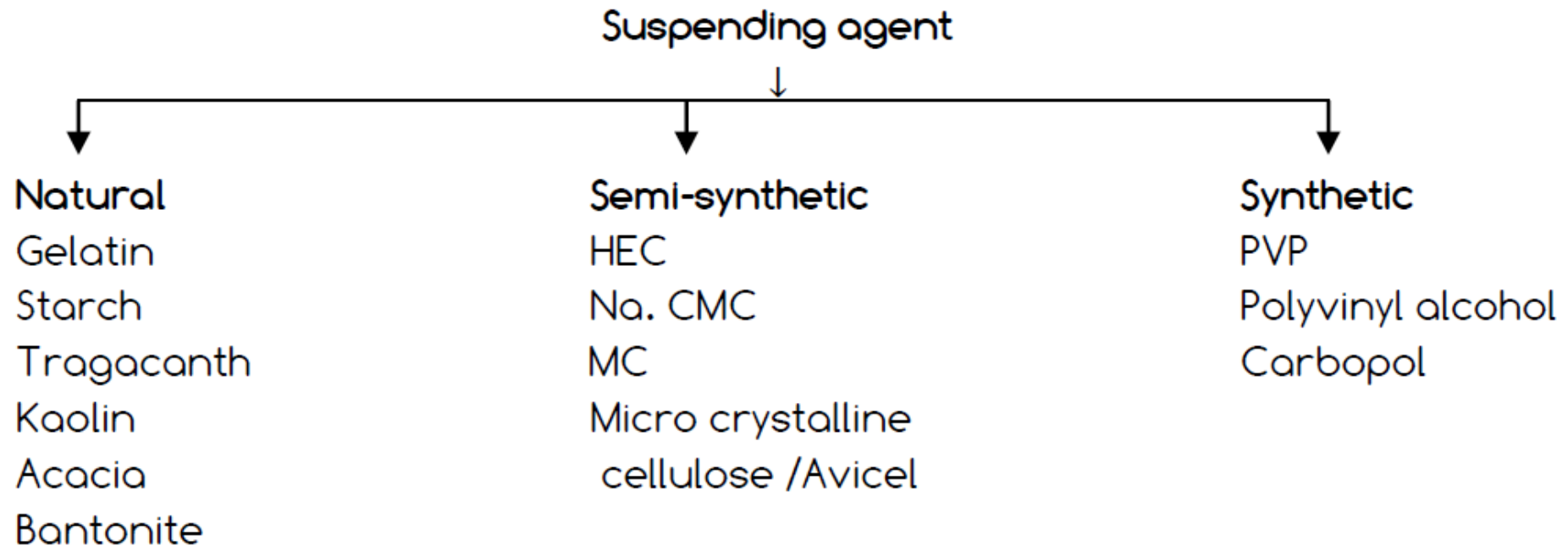
KOMPONEN DALAM SUSPENSI

1. API	Therapeutic active substance
2. Wetting agents HLB= 7-9	Added to disperse solids in the continuous phase. Decrease interfacial tension between solid particles and liquid mediums. Eg. Alcohol in tragacanth mucilage, Glycerin in sodium alginate.
3. Flocculating agents (Surfactant & Polymer)	To floc the drug particles: They lead to a decrease in repulsion potential and make particles come together to form loosely arranged floccules. Act by reducing the surface tension. Eg. SLS, Tweens, Span, Carbowax.
4. Thickened & Suspending agents	Impart viscosity of the suspension a. Polysaccharide => Natural - Acacia, Starch, Talc ; Synthetic - MC, b. HPMC b. Inorganic agents => Clay, Al(OH) ₃ c. Synthetic => Carbomer, Colloidal SiO ₂

KOMPONEN DALAM SUSPENSI

5. Buffer / pH adjusting	To stabilize the suspension at the desired pH range
6. Osmotic agent	To adjust osmotic pressure (Specially Parenteral preparation)
7. Organoleptic additive	To impart desire color to improve elegance Coloring agent, sweetening agent, Flavoring agents
8. Preservative	To prevent Microorganism growth Benzoic acid, Methylparaben, Benzoic acid, Sodium benzoate
9. Protective Colloids	They are absorbed on insoluble particles and increase the strength of the hydration layer formed around suspended particles through hydrogen bonding and molecular interaction. Eg- Gelatin, natural gum and cellulosic derivatives.

SUSPENDING AGENT



PERHITUNGAN DOSIS UNTUK FORMULA SUSPENSI

Contoh soal :

1. Akan dibuat sediaan suspensi Amoxicillin dengan kandungan 125mg/5ml, tentukan takaran dosisnya !

Jawab :

Dosis suspensi Amoxicillin :

$$= \frac{500\text{mg}}{125\text{mg}} \times 5 \text{ ml} = 20 \text{ ml}$$

125mg

Dewasa : 20 ml 3x sehari

Latihansoal :

1. Akan dibuat sediaan suspensi Amoxicillin dengan kandungan 250mg/5ml, tentukan takaran dosisnya !

Jawab :

Dosis suspensi Amoxicillin :

$$= \frac{500\text{mg}}{250\text{mg}} \times 5 \text{ ml} = 10 \text{ ml}$$

250mg

Dewasa : 10 ml 3x sehari

PERHITUNGAN DOSIS UNTUK FORMULA SUSPENSI

Perhitungan dalam pembuatan sediaan suspensi:

Contoh soal :

1. Akan dibuat sediaan suspensi Amoxicillin, dimana tiap 5ml suspensi mengandung 125mg Amoxicillin. Volume sediaan yang akan dibuat sebanyak 60ml. Berapa mg Amoxicillin yang diperlukan ?

Jawab :

Amoxicillin yang diperlukan :

$$= 125\text{mg} \times (60\text{ml}/5\text{ml})$$

$$= 125\text{mg} \times 12$$

$$= 1500 \text{ mg}$$

Perhitungan dalam pembuatan sediaan suspensi:

Latihan soal :

1. Akan dibuat sediaan suspensi Amoxicillin, dimana tiap 5ml suspensi mengandung 125mg Amoxicillin. Volume sediaan yang akan dibuat sebanyak 100ml. Berapa mg Amoxicillin yang diperlukan ?

Perhitungan dalam pembuatan sediaan suspensi:

Jawab :

Amoxicillin yang diperlukan :

$$= 125\text{mg} \times (100\text{ml}/5\text{ml})$$

$$= 125\text{mg} \times 20$$

$$= 2500 \text{ mg}$$

PERHITUNGAN DOSIS UNTUK FORMULA SUSPENSI

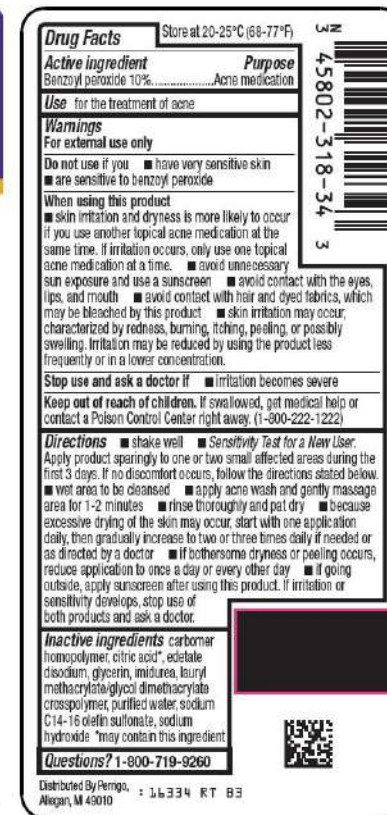
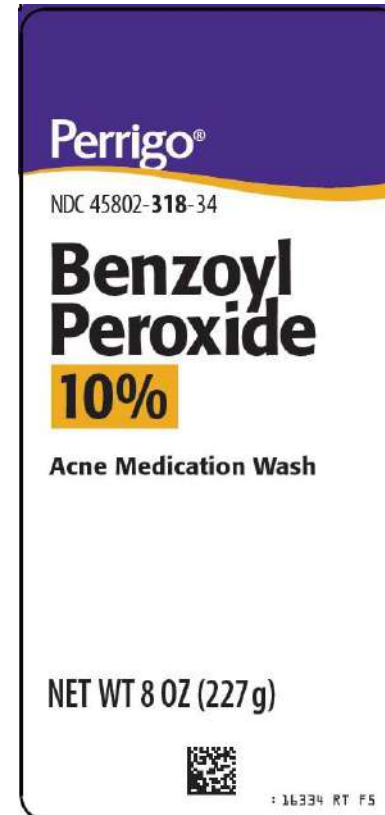
Ingredients	Functional category	Quantity (mg/5 ml)
Drug resin complex (Equivalent to 50mg/5ml of CFPD PRXL)	Taste masked drug	230
Xanthun gum	Suspending agent	30
Microcrystalline cellulose	Suspending agent	50
Sucrallose	Sweetener	10
Mannitol	Filler	50
Methyl paraben	Preservative	10
Propyl paraben	Preservative	1
Sodium citrate	Buffer	25
Strawberry flavor	Flavoring agent	20
Erythrosine supra	Coloring agent	4

Table 1: Formulation of CFPD PRXL oral reconstitutable suspension



PERHITUNGAN DOSIS UNTUK FORMULA SUSPENSI

Ingredients	% w/w	Use
A. Benzoyl peroxide topical suspension		
Benzoyl peroxide	5.0	Drug
Hydroxypropyl methylcellulose	1.5	Suspending agent
Xanthan gum	1.5	Suspending agent
Polysorbate 20	5.0	Wetting agent
Isopropyl alcohol	10	Solvent
Phosphoric acid	0.03	pH adjustment
Purified water q.s.	100	Solvent
B. Triamcinolone diacetate parenteral suspension		
Triamcinolone	4.0	Drug
Polyethylene glycol (3400 Da)	3.0	Suspending agent
Polysorbate 80	0.2	Wetting agent
Sodium chloride	0.85	To adjust tonicity
Benzyl alcohol	0.9	Microbial preservative
Water for injection q.s.	100	Solvent



FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN NON SOLID

PERTEMUAN 4

apt. Trifonia Rosa Kurniasih, M.Biotech



**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**





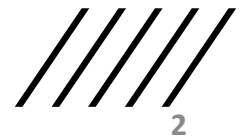
Formulasi dan teknologi sediaan non solid

Pertemuan 4

1. Definisi emulsi
2. Tipe emulsi
3. Teori emulsifikasi
4. Surfaktan dan sistem HLB
5. Metode pembuatan emulsi
6. Stabilitas sediaan emulsi
7. Evaluasi sediaan emulsi



**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**





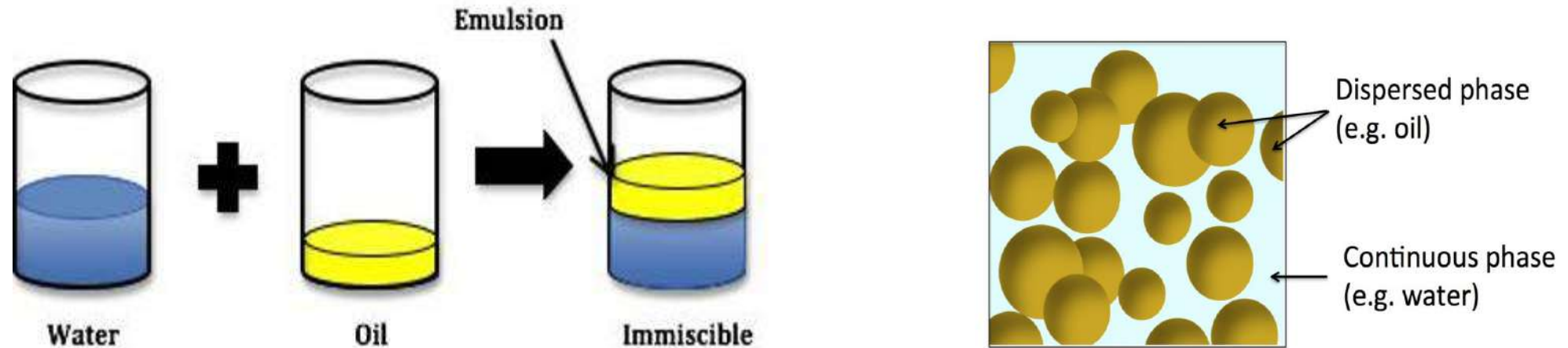
Pendahuluan

Table 5.1 Types of disperse systems

Disperse phase	Dispersion medium	Name	Examples
Liquid	Gas	Liquid aerosol	Fogs, mists, aerosols
Solid	Gas	Solid aerosol	Smoke, powder aerosols
Gas	Liquid	Foam	Foam-on-surfactant solutions
Liquid	Liquid	Emulsion	Milk, pharmaceutical emulsions
Solid	Liquid	Sol, suspension	Silver iodide sol, aluminium hydroxide suspension
Gas	Solid	Solid foam	Expanded polystyrene
Liquid	Solid	Solid emulsion	Liquids dispersed in soft paraffin, opals, pearls
Solid	Solid	Solid suspension	Pigmented plastics, colloidal gold in glass, ruby glass

○ Sediaan Emulsi

Emulsi adalah sediaan dengan sistem dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain, dalam bentuk tetesan kecil dan distabilkan dengan menggunakan emulgator.



Dalam terminologi emulsi, fase terdispersi adalah fase internal, dan media dispersi adalah fase eksternal atau kontinu

○ Istilah Dalam Sediaan Emulsi

Emulsi

- Suatu sediaan yang terdiri dari dua atau lebih cairan yang tidak bercampur, dimana cairan yang satu terdispersi dalam cairan yang lain dalam bentuk tetesan kecil dan distabilkan dengan menggunakan emulgator

Emulsifikasi

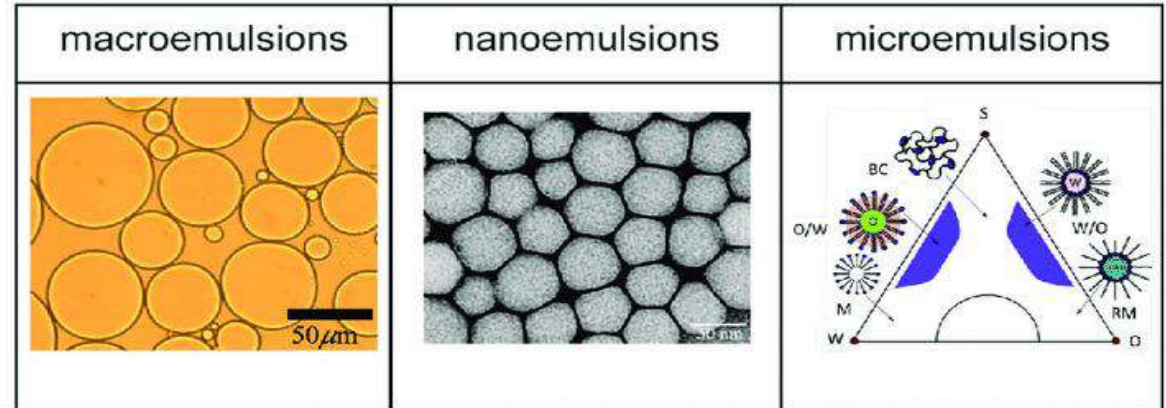
- Emulsifikasi adalah proses mendispersikan dua atau lebih cairan yang tidak dapat bercampur menjadi satu untuk membentuk campuran semistabil.

Emulsifier

- *Emulsifier* atau zat pengemulsi adalah senyawa atau zat yang bertindak sebagai penstabil emulsi, mencegah cairan yang biasanya tidak bercampur menjadi terpisah.

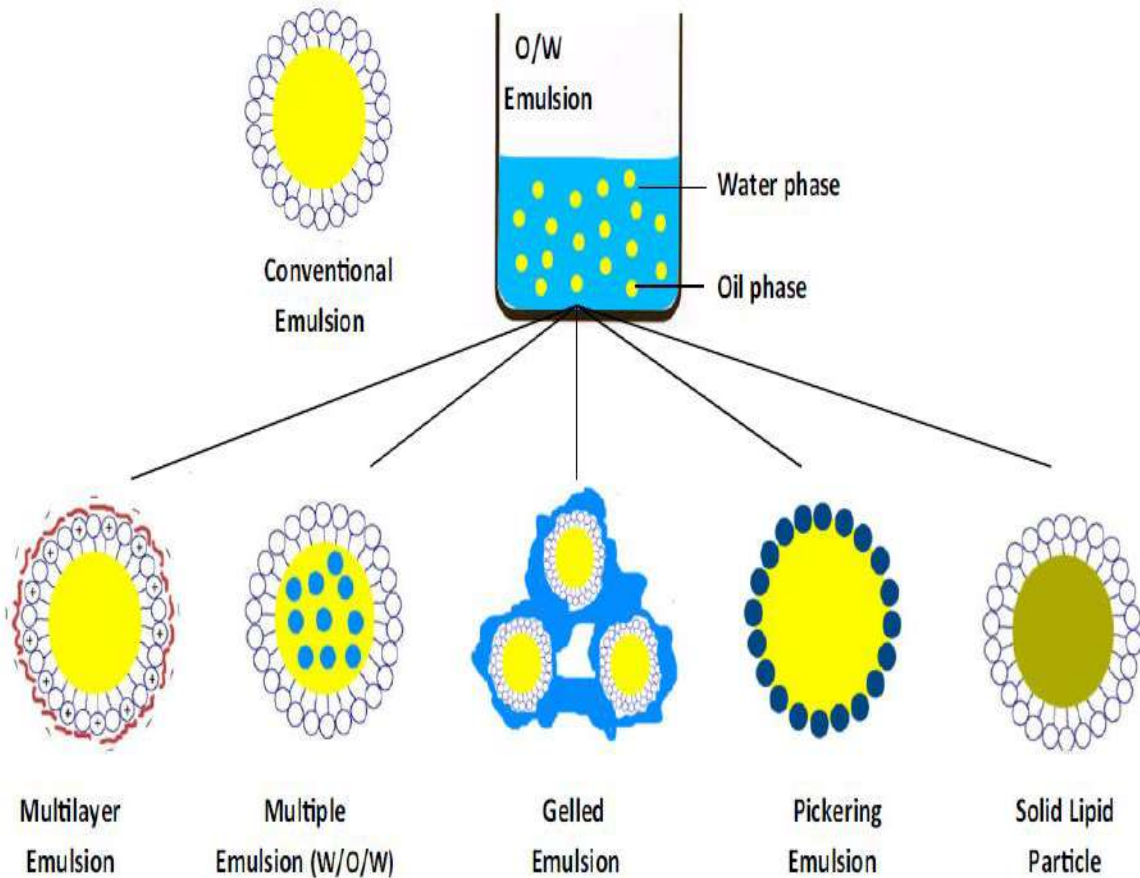
○ Sediaan Emulsi

- Emulsi memiliki fase terdispersi biasanya dalam ukuran antara 0,1 dan 100 μm .
- **Mikroemulsi** mempunyai fase terdispersi berukuran kurang dari 0,1 μm .



size	1-100 μm	20-500 nm	10-100 nm
shape	spherical	spherical	spherical, lamellar
stability	thermodynamically unstable, weakly kinetically stable	thermodynamically unstable, kinetically stable	thermodynamically stable
method of preparation	high & low energy methods	high & low energy methods	low energy method
polydispersity	often high (>40%)	typically low (<10-20%)	typically low (<10%)

Tipe Emulsi



Conventional emulsion

- Sistem emulsi dua fase yang banyak digunakan untuk enkapsulasi dan pengiriman bahan aktif yang terdiri dari droplet lipid atau air yang mengandung senyawa bioaktif.

Multilayer emulsion

- Emulsi di mana droplet dikelilingi oleh dua atau lebih lapisan

Multiple emulsion / double emulsion

- Dalam emulsi ganda (emulsi ganda), droplet fase terdispersi mengandung droplet terdispersi yang lebih kecil, seperti emulsi air-dalam-minyak-dalam-air (W/O/W) dan minyak-dalam-air-dalam-minyak (O/W/O) emulsi

Gelled emulsion

- Droplet minyak terperangkap di dalam partikel gel, yang bertindak sebagai penghalang untuk memperlambat perpindahan massa dan difusi senyawa yang bergabung

Pickering emulsion

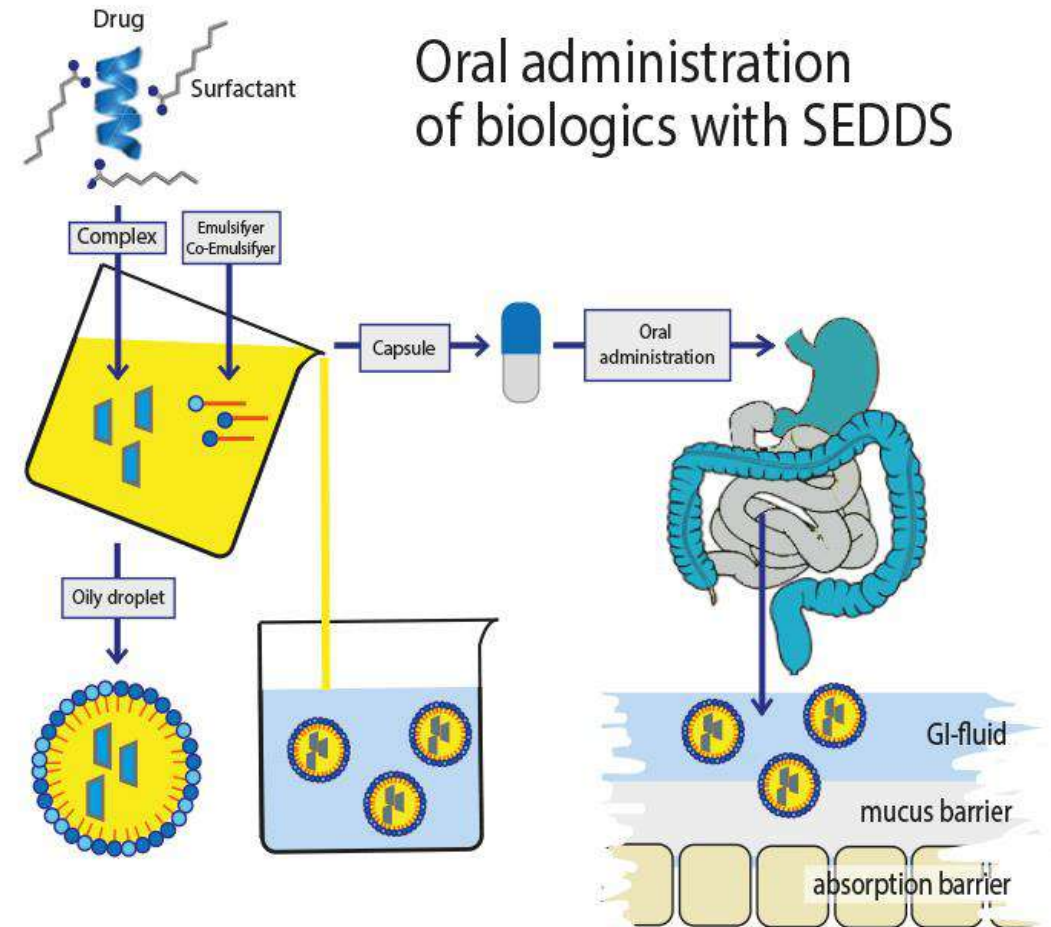
- Emulsi, baik tipe O/W atau W/O, yang distabilkan oleh partikel padat

Solid Lipid Particle

- Emulsi yang mengandung fase lipid yang dipadatkan seluruhnya atau sebagian, dan partikel minyak disebut partikel lipid padat. Emulsi ini memiliki karakteristik yang mirip dengan emulsi konvensional yang mengandung partikel minyak cair

● *Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)*

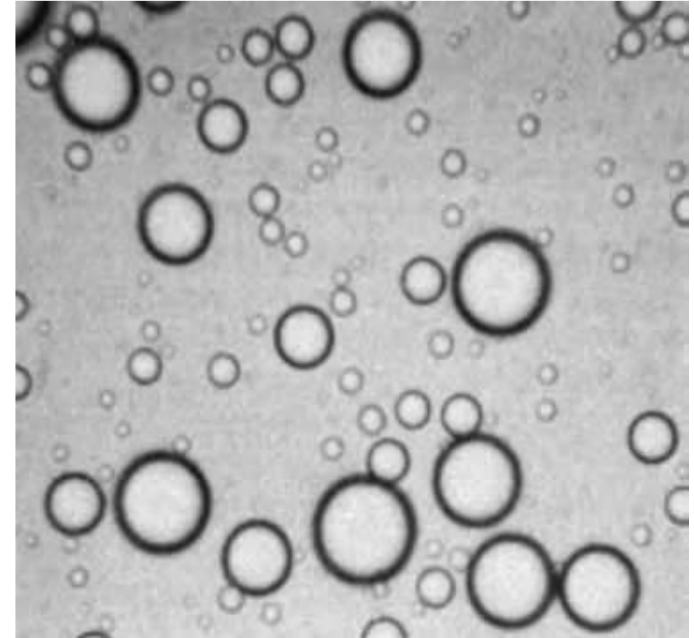
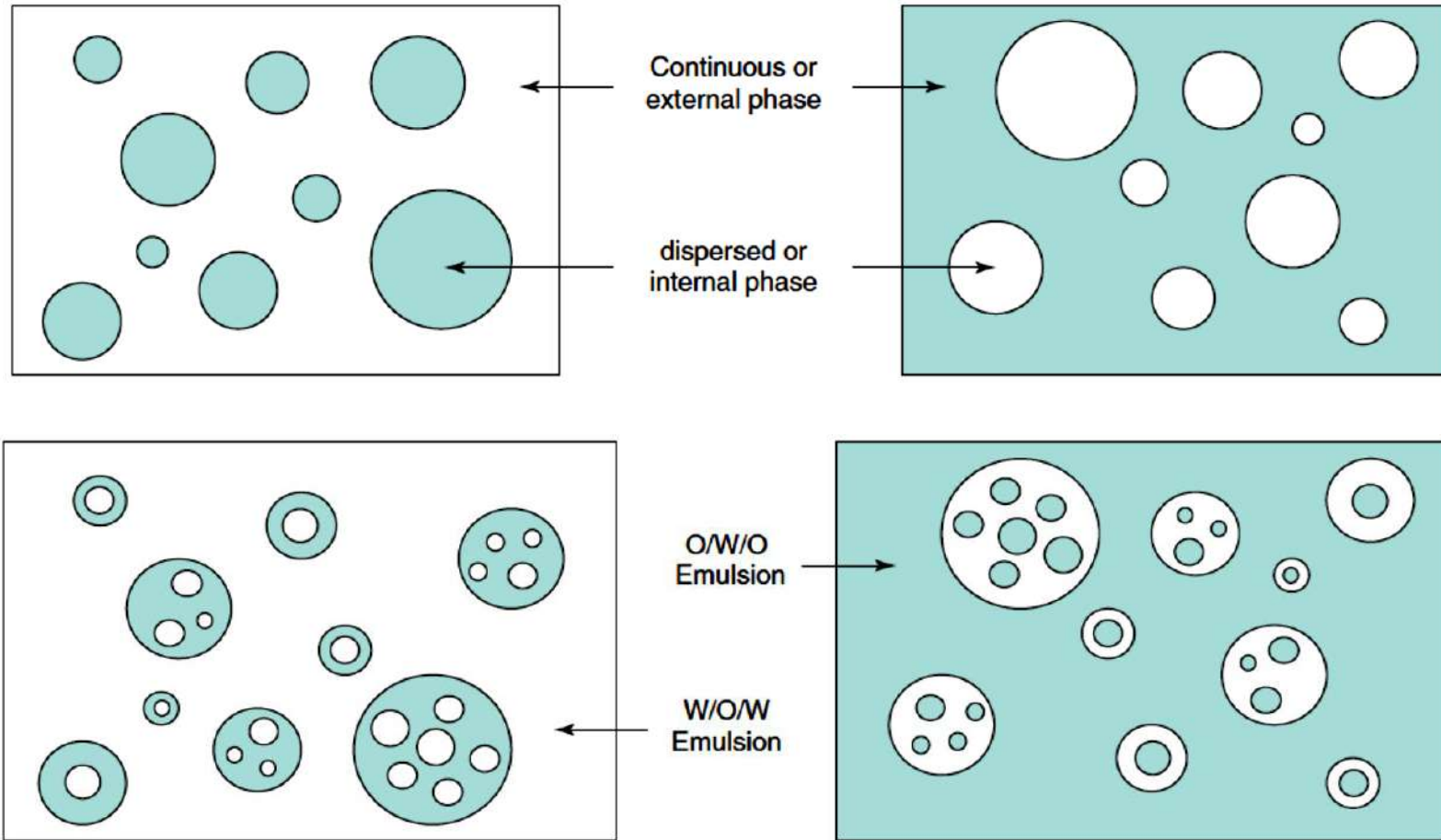
- Kombinasi minyak farmasi dan surfaktan seperti polioksietilena sorbitan monooleat dapat memberikan formulasi yang mengemulsi dan menyebar dengan cepat dalam cairan gastrointestinal.
- Droplet yang dihasilkan memungkinkan transfer cepat obat ke mukosa dan penyerapan obat berikutnya.
- Jika droplet yang terbentuk pada kontak dengan media berair berada dalam kisaran ukuran mikrometer, maka emulsi yang terbentuk dikenal sebagai mikroemulsi
- Jika mereka berada dalam kisaran nanometer, maka itu dikenal sebagai nanoemulsion



<https://www.thiomatrix.com/Technology/SEDDS.jpg>



Tipe Emulsi



○ Tujuan Emulsi dan Emulsifikasi

Emulsifikasi memungkinkan untuk menyiapkan campuran yang relatif stabil dan homogen dari dua cairan yang tidak dapat bercampur.

Untuk emulsi yang diberikan secara oral, tipe o/w memungkinkan pemberian minyak yang tidak disukai dengan cara mendispersikannya dalam pembawa air dengan bahan tambahan pemanis dan pewarna.

Pengurangan ukuran partikel butiran minyak dapat membuat minyak lebih mudah dicerna dan lebih mudah diserap.

Emulsi yang akan dioleskan pada kulit dapat berupa o/w atau w/o, tergantung pada faktor-faktor seperti sifat agen terapeutik, keinginan untuk efek emolien atau pelunakan jaringan, dan kondisi kulit.

- Bentuk sediaan emulsi dapat mengurangi efek agen obat yang mengiritasi kulit dari sediaan topical. Hal ini dikarenakan zat aktif tidak kontak langsung dengan kulit.
- Kelarutan dalam air atau kelarutan dalam minyak dari bahan obat sangat menentukan pembawa, dan sifatnya yang akan menunjukkan fase emulsi yang perlu diformulasikan
- Pada kulit yang tidak rusak, emulsi w/o biasanya dapat diterapkan lebih merata karena kulit ditutupi dengan lapisan tipis sebum, dan permukaan ini lebih mudah dibasahi oleh minyak daripada air.
- Emulsi w/o juga lebih melembutkan kulit karena tahan terhadap pengeringan dan penghilangan melalui kontak dengan air.
- Jika diinginkan untuk memiliki sediaan yang mudah dihilangkan dari kulit dengan air, emulsi o/w lebih disukai.
- Penyerapan melalui kulit (penyerapan perkutan) dapat ditingkatkan dengan memperkecil ukuran droplet dari fase internal.

○ Aplikasi sediaan emulsi di Farmasi

Sediaan emulsi dapat diberikan secara oral, parenteral dan topical. Emulsi oral dan intravena hampir secara eksklusif dari jenis o/w, sedangkan emulsi dermatologis, dan emulsi untuk injeksi subkutan atau intramuskular juga dapat diformulasikan sebagai emulsi w/o.

Emulsi o/w lebih dipilih untuk zat aktif berupa minyak (minyak hati ikan dan minyak sayur) → bisa menutupi rasa tidak enak dan bau

Emulsi o/w yang mengandung minyak nabati juga digunakan untuk pengiriman obat dan vitamin dengan kelarutan air yang rendah.

Emulsi yang menggabungkan zat kontras (minyak beryodium, minyak bromisasi perfluorokarbon) digunakan dalam pencitraan diagnostik, termasuk pemeriksaan sinar-X organ tubuh, computed tomography, dan pencitraan resonansi magnetik.

Emulsi w/o yang diberikan melalui rute subkutan atau intramuskular dapat digunakan untuk memperpanjang pengiriman antigen yang larut dalam air dan dengan demikian memberikan kekebalan yang tahan lama → kadang kesulitan untuk menyuntikan karena kental

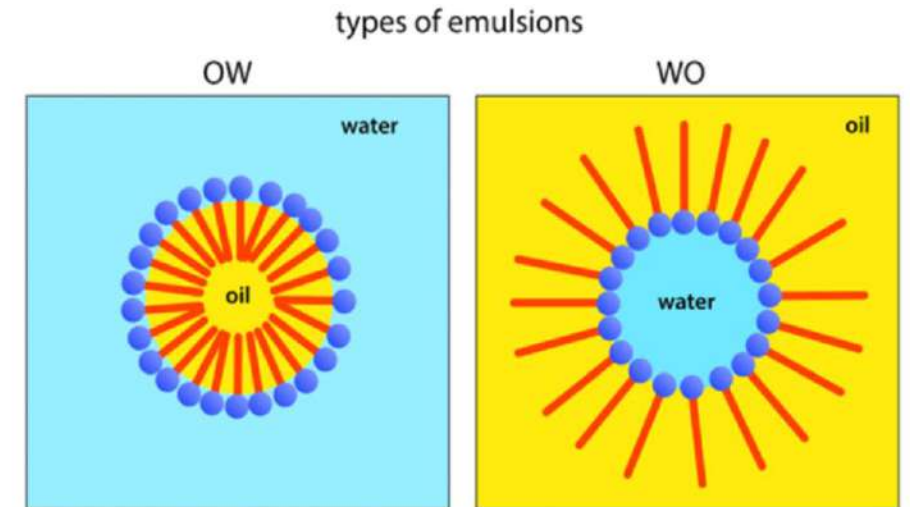
Beberapa emulsi w/o/w, yang kurang kental, juga telah diselidiki untuk pelepasan obat dan vaksin yang berkepanjangan yang tergabung dalam fase air terdalam.

Emulsi dermatologis adalah kelas emulsi terbesar yang digunakan dalam farmasi, dan konsistensinya berkisar dari cairan terstruktur (lotion, linimen) hingga semipadat (krim).

Teori Emulsifikasi

Surface tension theory

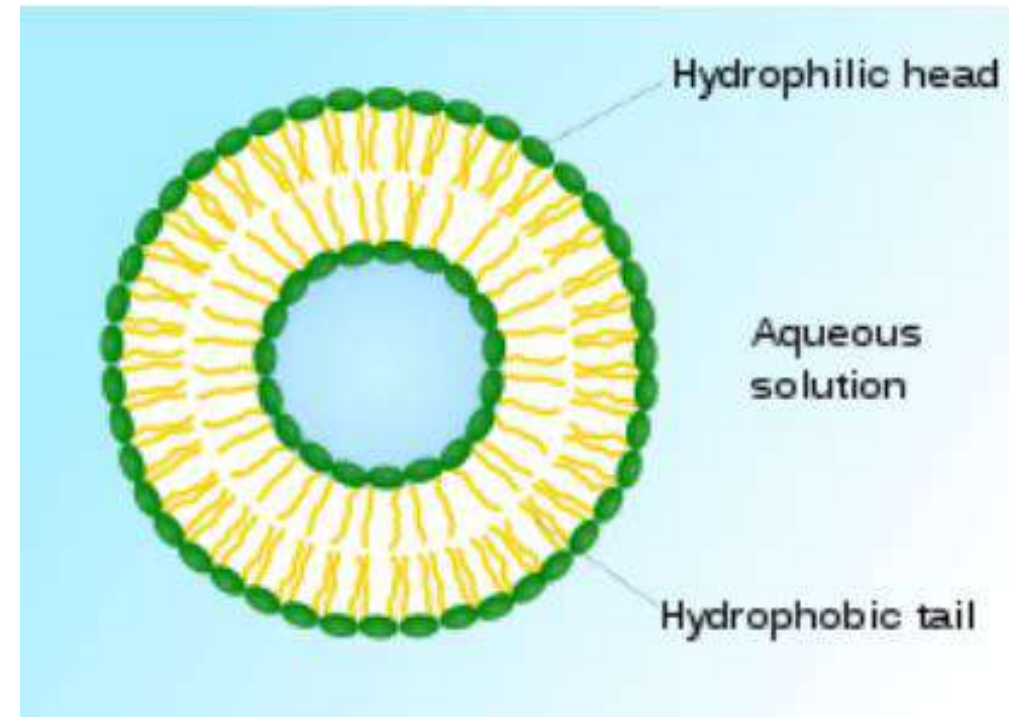
- Tetesan cairan yang saling bersentuhan akan cenderung untuk menyatu dan menurunkan luas permukaan.
- Kecenderungan cairan untuk meminimalkan luas permukaannya dapat diukur secara kuantitatif dan ketika cairan itu dikelilingi oleh udara, pengukurannya disebut **tegangan permukaan (surface tension)**. Tegangan permukaan air setara dengan energi bebas antar muka per satuan luas batas antara air dan udara di atasnya. Ketika terdapat 2 cairan yang tidak saling campur dan tidak larut, gaya yang menyebabkan masing-masing cairan menahan kerusakannya menjadi partikel yang lebih kecil disebut **tegangan antarmuka (Interfacial tension)**.
- **Surfaktan** berperan dalam pengurangan tegangan antarmuka dari dua cairan yang tidak bercampur, mengurangi gaya penolak antara cairan dan mengurangi gaya tarik dari masing-masing cairan dengan molekulnya sendiri. Surfaktan akan mencegah agregasi dari gumpalan kecil menjadi gumpalan besar. Semakin padat surfaktan pada antarmuka, semakin besar pengurangan tegangan permukaan



Teori Emulsifikasi

The oriented-wedge theory

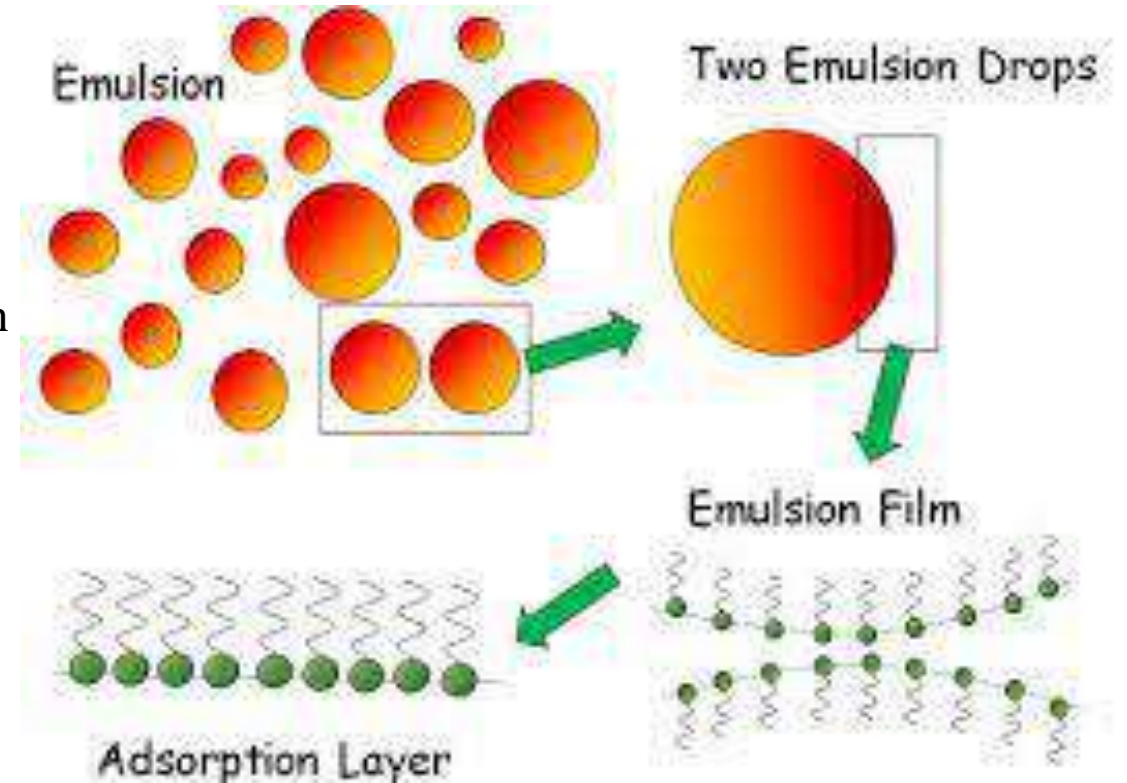
- Teori oriented-wedge mengasumsikan lapisan monomolekuler zat pengemulsi melengkung di sekitar tetesan fase internal emulsi.
- Teori ini berdasarkan pada ujung dari agen pengemulsi dimana ujung nonpolar akan menuju ke arah minyak dan ujung polar akan menuju pada cairan polar. Jika ujung nonpolar lebih kecil maka emulsi akan membentuk tipe minyak dalam air (O/W) sedangkan jika ujung polar lebih kecil maka akan membentuk emulsi tipe air dalam minyak (W/O)



Teori Emulsifikasi

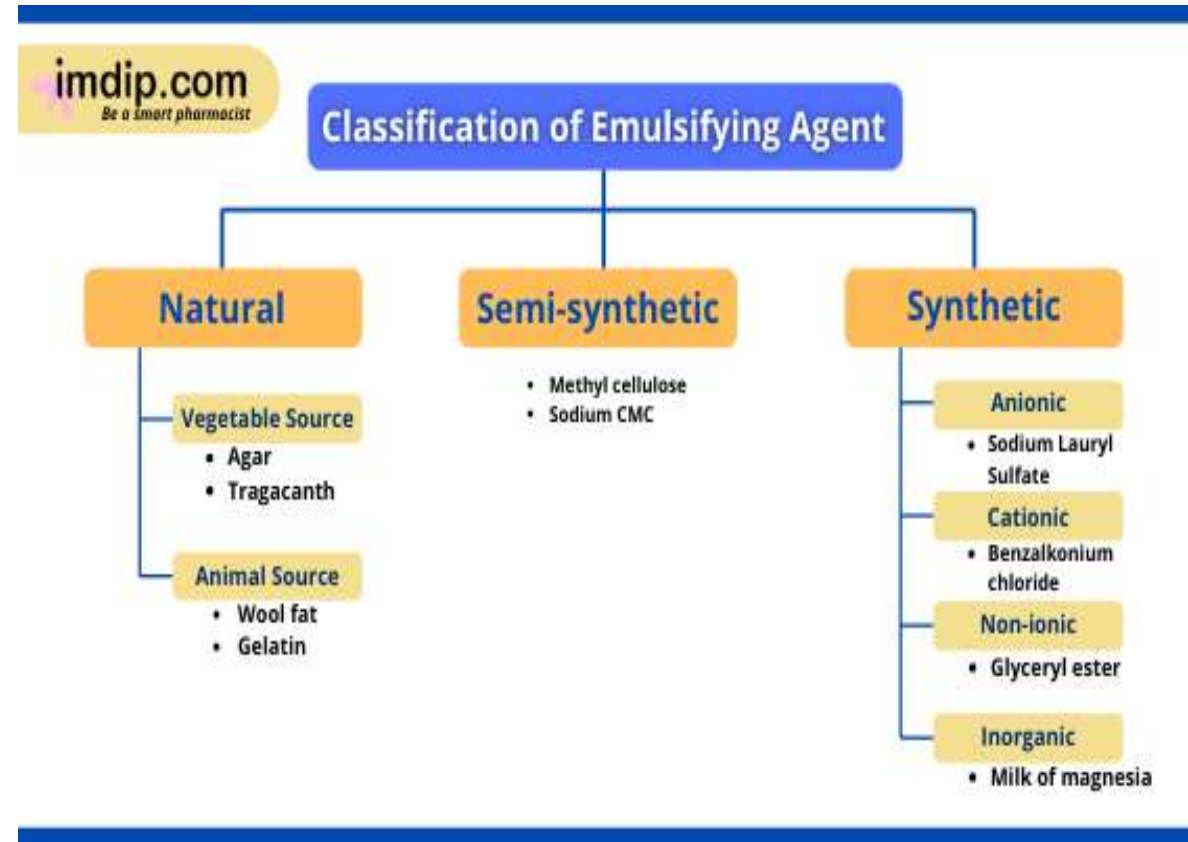
The plastic or interfacial film theory

- Teori film menempatkan zat pengemulsi pada antarmuka antara minyak dan air, mengelilingi tetesan fase internal sebagai lapisan tipis film yang teradsorpsi pada permukaan tetesan.
- Film ini mencegah kontak dan penggabungan fase terdispersi; semakin keras dan lebih lentur film, semakin besar stabilitas emulsi



Emulsifier / emulsifying agent

- Emulsi dapat distabilkan dengan penambahan bahan pengemulsi yang mencegah koalesensi, yaitu penyatuan tetes kecil menjadi tetesan besar dan akhirnya menjadi satu fase tunggal yang memisah.
- Bahan pengemulsi menstabilkan dengan cara menempati antar permukaan antara tetesan dan fase eksternal, dan dengan membuat batas fisik di sekeliling partikel yang akan berkoalesensi.





Emulsifier / emulsifying agent

Table 27.2 Synthetic surface-active emulsifying agents

Class	Example	Structure	Emulsion type	Route of administration
Anionic				
Alkyl sulfates	Sodium lauryl sulfate	$C_{12}H_{25}OSO_3^-Na^+$	Oil in water	Topical
Monovalent salts of fatty acids	Sodium stearate	$C_{17}H_{35}COO^-Na^+$	Oil in water	Topical
Divalent salts of fatty acid	Calcium oleate	$(C_{17}H_{35}COO^-)_2Ca^{2+}$	Water in oil	Topical
Cationic				
Quaternary ammonium compounds	Cetrimide	$C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_3$	Oil in water	Topical
Nonionic				
Alcohol polyethylene glycol ethers	Cetomacrogol 1000	$CH_3(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_mOH$ $n = 15 \text{ or } 17; m = 20-24$	Oil in water	Topical
Fatty acid polyethylene glycol esters	Polyethylene glycol 40 stearate	$CH_3(CH_2)_{16}CO(OCH_2CH_2)_{40}OH$	Oil in water	Topical
Sorbitan fatty acid esters	Sorbitan monooleate (Span 80)	See the text	Water in oil	Topical
Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters	Polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80)	See the text	Oil in water	Topical, parenteral
Polymeric				
Polyoxyethylene–polyoxypropylene block copolymers	Poloxomers (Pluronic F-68)	$OH(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_a$	Oil in water	Parenteral
Fatty amphiphiles				
Fatty alcohols	Cetyl alcohol	$C_{16}H_{33}O^-H^+$	Water in oil	Topical
Fatty acids	Stearic acid	$C_{16}H_{33}COO^-H^+$	Water in oil	Topical
Monoglycerides	Glyceryl monostearate		Water in oil	Topical

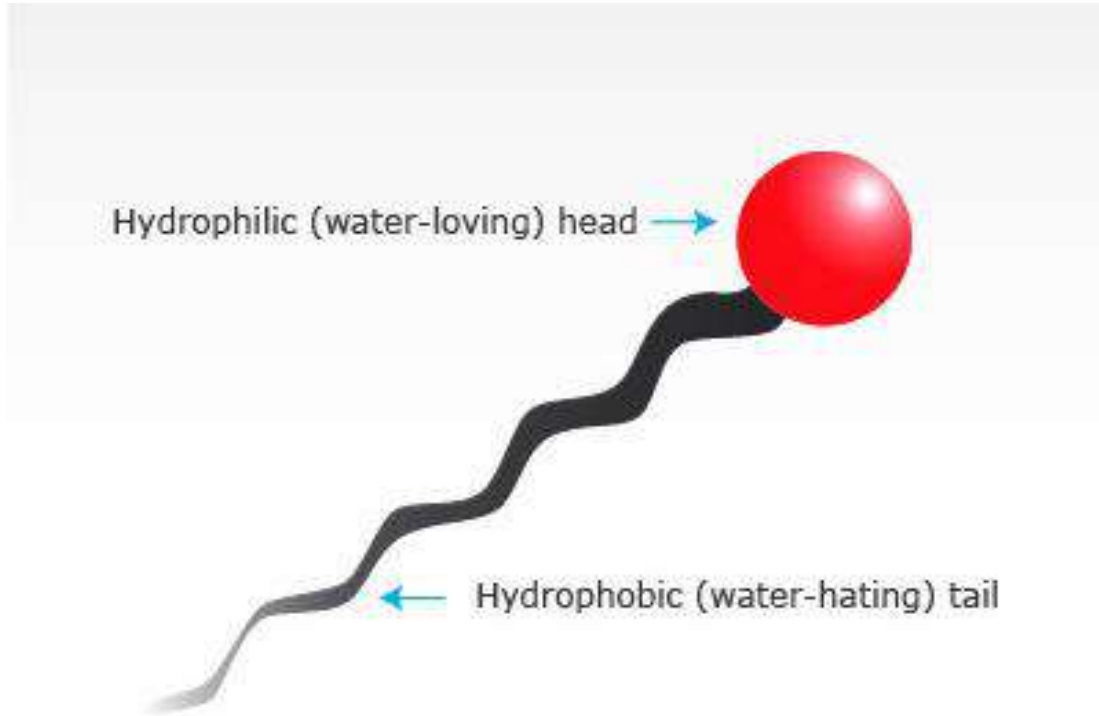


○ *Emulsifier / emulsifying agent*

Table 27.3 Emulsifying agents of natural origin

Class	Example	Emulsion type	Route of administration
Polysaccharide	Acacia	Oil in water	Oral
	Methylcellulose	Oil in water	Oral
Phospholipid	Purified lecithins	Oil in water	Oral, parenteral
Sterol	Wool fat	Water in oil	Topical
	Cholesterol and its esters	Water in oil	Topical
Finely divided solid	Bentonite	Oil in water and water in oil	Topical
	Aluminium hydroxide	Oil in water	Oral

○ *Emulsifier* / agen pengemulsi → Surfaktan



- Surfaktan (*surface active agent*) → secara harfiah berarti aktif di permukaan, berperan untuk mengurangi energi bebas permukaan dan antarmuka. Ketika permukaan cairan ditutupi oleh molekul surfaktan, tegangan permukaan berkurang. Semakin padat surfaktan di antarmuka, semakin besar pengurangan tegangan permukaan

Surfaktan

Non ionik

- surfaktan nonionik tidak terionisasi sampai batas tertentu dan lebih tahan daripada surfaktan ionik terhadap perubahan pH dan adanya elektrolit dan ion polivalen.
- Surfaktan nonionik sangat berguna sebagai pengemulsi karena kurang toksik dan iritan dibandingkan surfaktan ionik, dan oleh karena itu dalam jumlah terbatas (misalnya polisorbat 80; Tween® 80) digunakan dalam produk parenteral dan oral.

Anionik

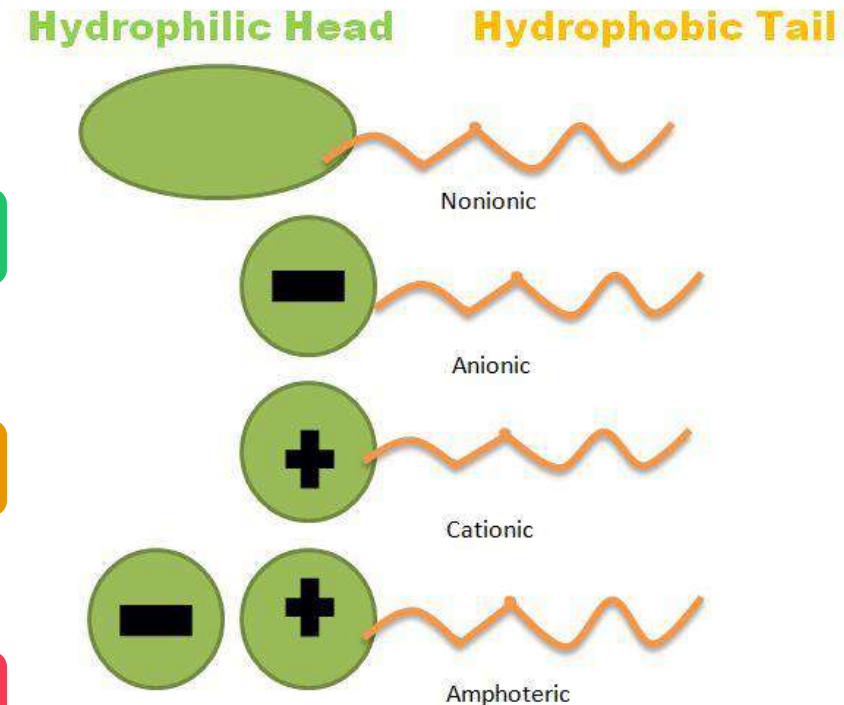
- Surfaktan anionik berdisosiasi pada pH tinggi untuk membentuk anion rantai panjang dengan aktivitas permukaan. Sifat pengemulsi hilang dan emulsi tidak stabil dalam kondisi asam dan dengan adanya bahan kationik, seperti surfaktan kationik dan polimer.

Kationik

- Surfaktan kationik berdisosiasi pada pH rendah untuk membentuk kation aktif permukaan rantai panjang. Emulsi yang mengandung surfaktan kationik sebagai pengemulsi tidak stabil pada pH tinggi dan dengan adanya bahan anionik, termasuk surfaktan anionik dan polimer

Amphoteric

- Surfaktan amfoter mengacu pada surfaktan yang secara simultan membawa gugus hidrofilik anionik dan kationik dengan strukturnya yang mengandung ion hermafrodit secara simultan yang mampu membentuk kation atau anion sesuai dengan (seperti perubahan pH) kondisi lingkungan. → bersifat toksik



○ **Hydrophilic-Lypophilic Balanced (HLB)**

Untuk mendapatkan emulsi yang stabil, diperlukan penambahan agen pengemulsi yang sesuai.

Metode HLB menyediakan metode sistematis untuk memilih campuran bahan pengemulsi untuk menghasilkan emulsi yang stabil secara fisik.

Setiap surfaktan memiliki nomor HLB antara 0 dan 20 yang menyatakan secara numerik ukuran dan kekuatan bagian polar relatif terhadap bagian nonpolar dari molekul. Harga HLB memberi informasi tentang keseimbangan gugus hidrofil dan lipofil dari suatu surfaktan

Semakin tinggi angka HLB maka surfaktan semakin hidrofilik atau larut dalam air, dan semakin rendah angka HLB maka surfaktan semakin lipofilik atau larut dalam minyak. Nilai HLB surfaktan ionik jauh lebih tinggi (hingga 50) karena didasarkan pada sifat ionisasi.

Table 14.2 HLB VALUES FOR SELECTED EMULSIFIERS

AGENT	HLB
Ethylene glycol distearate	1.5
Sorbitan tristearate (Span 65 ^o)	2.1
Propylene glycol monostearate	3.4
Triton X-15 ^p	3.6
Sorbitan monooleate (Span 80 ^o)	4.3
Sorbitan monostearate (Span 60 ^o)	4.7
Diethylene glycol monolaurate	6.1
Sorbitan monopalmitate (Span 40 ^o)	6.7
Sucrose dioleate	7.1
Acacia	8.0
Amercol L-101 ^c	8.0
Polyoxyethylene lauryl ether (Brij 30 ^o)	9.7
Gelatin	9.8
Triton X-45 ^p	10.4
Methylcellulose	10.5
Polyoxyethylene monostearate (Myrj 45 ^o)	11.1
Triethanolamine oleate	12.0
Tragacanth	13.2
Triton X-100 ^p	13.5
Polyoxyethylene sorbitan monostearate (Tween 60 ^o)	14.9
Polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80 ^o)	15.0
Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20 ^o)	16.7
Pluronic F 68 ^d	17.0
Sodium oleate	18.0
Potassium oleate	20.0
Sodium lauryl sulfate	40.0

○ *Hydrophilic-Lypophilic Balanced (HLB)*

- Nilai HLB dari suatu surfaktan dapat menunjukkan fungsinya

Table 14.3 ACTIVITY AND HLB VALUE OF SURFACTANTS

ACTIVITY	ASSIGNED HLB
Antifoaming	1-3
Emulsifiers (w/o)	3-6
Wetting agents	7-9
Emulsifiers (o/w)	8-18
Solubilizers	15-20
Detergents	13-16



HLB campuran

- Untuk membuat emulsi yang stabil, zat pengemulsi harus memiliki nilai HLB yang mirip dengan minyak mineral, tergantung pada jenis emulsi yang diinginkan. Bila diperlukan, dua atau lebih pengemulsi dapat digabungkan untuk mencapai nilai HLB yang tepat.

Table 27.5 The 'required' hydrophile–lipophile balance values for oils and oil phase ingredients

Oil	Oil-in-water emulsion	Water-in-oil emulsion
Petrolatum	7–8	4
Liquid paraffin	10.5	4
Mineral oil, light	12	4
Castor oil	14	–
Lanolin, anhydrous	12	8
Beeswax	9	5
Cottonseed oil	6	–
Pine oil	16	–

Berapakah harga HLB campuran 2 bagian Span 80 dan 3 bagian Tween 60?

$$\begin{aligned} \text{HLB Span 80} &= 4,3 \\ \text{HLB Tween 60} &= 14,9 \\ \text{HLB campuran} &= (0,4 \times 4,3) + (0,6 \times 14,9) \\ &= 1,72 + 8,94 \\ &= 10,66 \end{aligned}$$

○ HLB campuran

- Perhitungan surfaktan campuran yang dibutuhkan berdasarkan nilai HLB butuh dapat dihitung menggunakan rumus sebagai berikut.

$$\%A = \frac{(X - HLBb)}{(HLBa - HLBb)} \times 100\%$$

$$\%B = 100\% - \%A \quad (\text{Syamsuni, 2006})$$

X = harga HLB yang diminta (HLB butuh)

A = harga HLB yang tinggi

B = harga HLB yang rendah

○ Contoh perhitungan

Nilai HLB yang dibutuhkan = 5 (X), jumlah surfaktan dalam formula = 1 gram

Emulgator yang digunakan (a) Tween 80 (HLB 15) dan (b) Span 80 (HLB 4,3)

$$\%A = \frac{(X - HLBb)}{HLBa - HLBb} \times 100\%$$

$$\%A = \frac{(5 - 4,3)}{(15 - 4,3)} \times 100\%$$

$$\%A = 6,54 \% \text{ Tween 80}$$

$$\%B = 100\% - \%A$$

$$\%B = 100\% - 6,54\%$$

$$\%B = 93,46 \% \text{ SPAN 80}$$

Bobot Tween 80 = 6,54% x 1 gram = 0,065 gram

Bobot Span 80 = 93,46% x 1 gram = 0,935 gram



Latihan soal

Hitung komposisi agen pengemulsi dari formula emulsi sebagai berikut :

- Liquid paraffin 50 g
- Agen pengemulsi (butuh HLB 10.5) 5 g
- Air hingga 100 g

Agen pengemulsi yang digunakan : Span 80 (HLB : 4,3) dan Tween 80 (HLB : 14)

$X = 10,5$ (HLB butuh)

A = Tween 80 (HLB 14)

B = Span 80 (HLB 4,3)

$$\%A = \frac{(10,5 - 4,3)}{(14 - 4,3)} \times 100\%$$

$$\%A = 63,9\% \rightarrow \text{Tween 80}$$

$$\%B = 100\% - 63,9\%$$

$$\%B = 36,1\% \rightarrow \text{Span 80}$$

$$\%A = 63,9\% \times 5 \text{ gram} = 3,2 \text{ gram}$$

$$\%B = 36,1\% \times 5 \text{ gram} = 1,8 \text{ gram}$$

Metode Pembuatan Emulsi

- Pembuatan emulsi dapat dilakukan dengan sederhana dalam skala laboratorium dengan menggunakan mortar dan stamper, mixer, ataupun homogenizer
- Terdapat beberapa metode dalam pembuatan emulsi yaitu :
 1. *Continental or dry gum method*
 2. *English or wet gum method*
 3. *Bottle or Forbes bottle method*



Metode Pembuatan Emulsi

Continental or dry gum method

- Metode kontinental juga disebut sebagai metode 4:2:1 karena untuk setiap 4 bagian volume minyak, 2 bagian air dan 1 bagian gom ditambahkan dalam pembuatan emulsi awal atau primer.
- Dalam metode ini, pengemulsi O/W ditriturasi dengan minyak dalam mortar Wedgwood atau porselen yang benar-benar kering sampai tercampur rata.
- Setelah minyak dan gom dicampur, kedua bagian air ditambahkan sekaligus, dan campuran segera ditriturasi, cepat, dan terus menerus sampai emulsi utama berwarna putih krem dan menghasilkan suara berderak pada gerakan alu → *corpus emulsi*

○ Metode Pembuatan Emulsi

English or wet gum method

- Metode pembuatan emulsi dengan terlebih dahulu membuat musilago, yaitu emulgator ditambahkan pada sejumlah air yang telah ditentukan sesuai dengan masing-masing emulgator, diaduk hingga terbentuk musilago, baru kemudian minyak ditambahkan sedikit demi sedikit
- Jika tidak hati-hati, emulsi sering tidak jadi ketika dibuat dengan metode ini.

○ Metode Pembuatan Emulsi

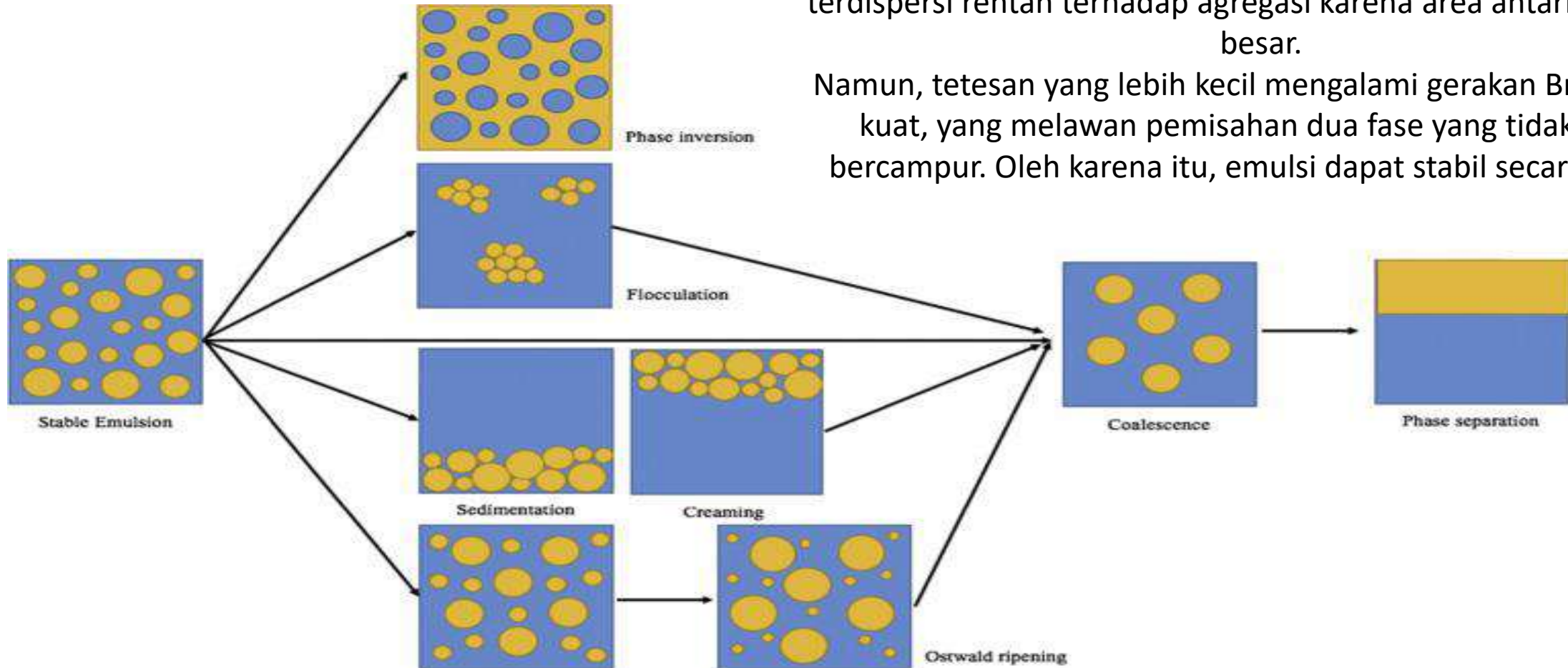
Bottle or Forbes bottle method

- Metode pembuatan emulsi dengan cara langsung dibuat di dalam botol.
- Metode ini biasanya sering digunakan untuk membuat emulsi dari bahan-bahan yang mudah menguap.

Stabilitas Sediaan Emulsi

Emulsi secara termodinamika tidak stabil, dan droplet yang terdispersi rentan terhadap agregasi karena area antarmuka yang besar.

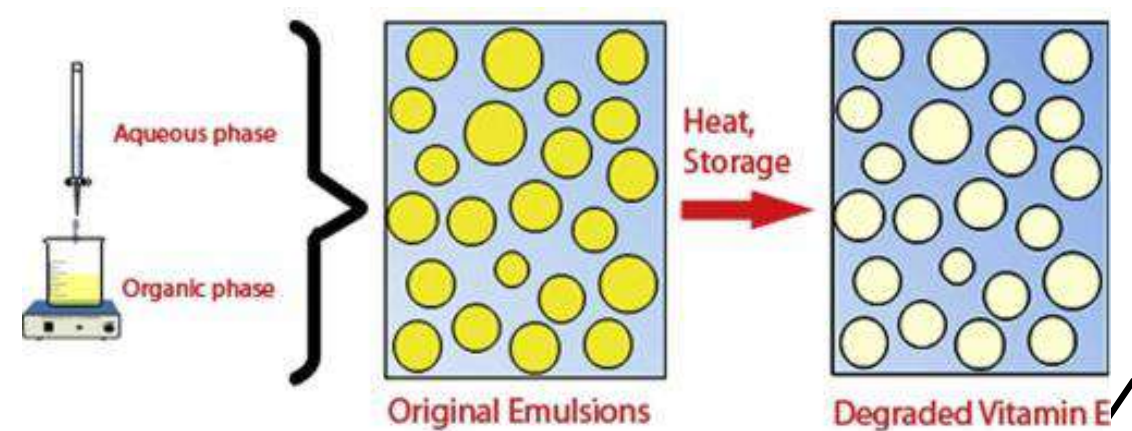
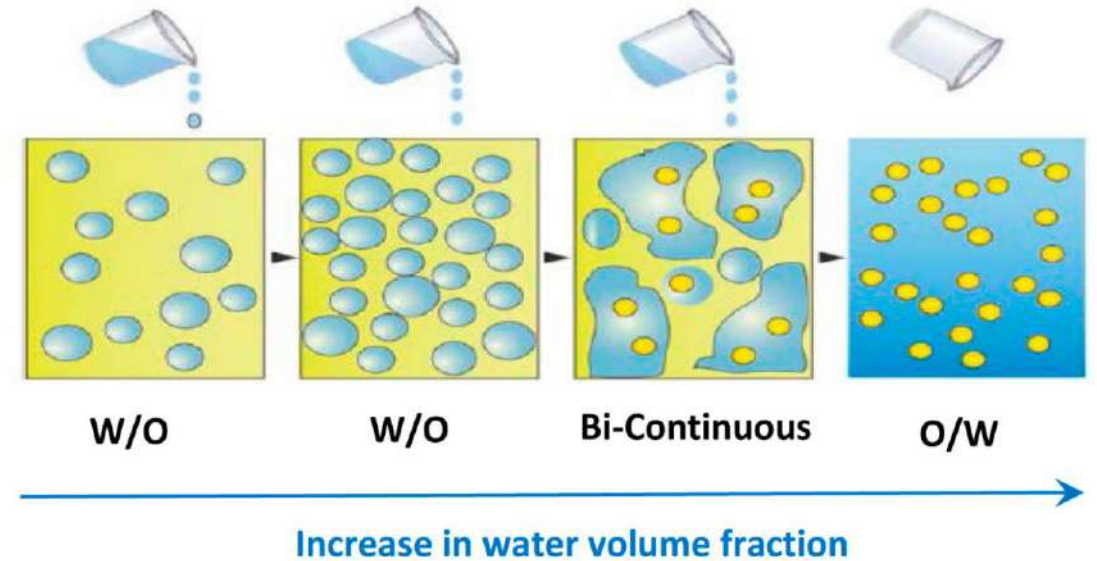
Namun, tetesan yang lebih kecil mengalami gerakan Brown yang kuat, yang melawan pemisahan dua fase yang tidak dapat bercampur. Oleh karena itu, emulsi dapat stabil secara kinetik.



Stabilitas Sediaan Emulsi

Phase invers

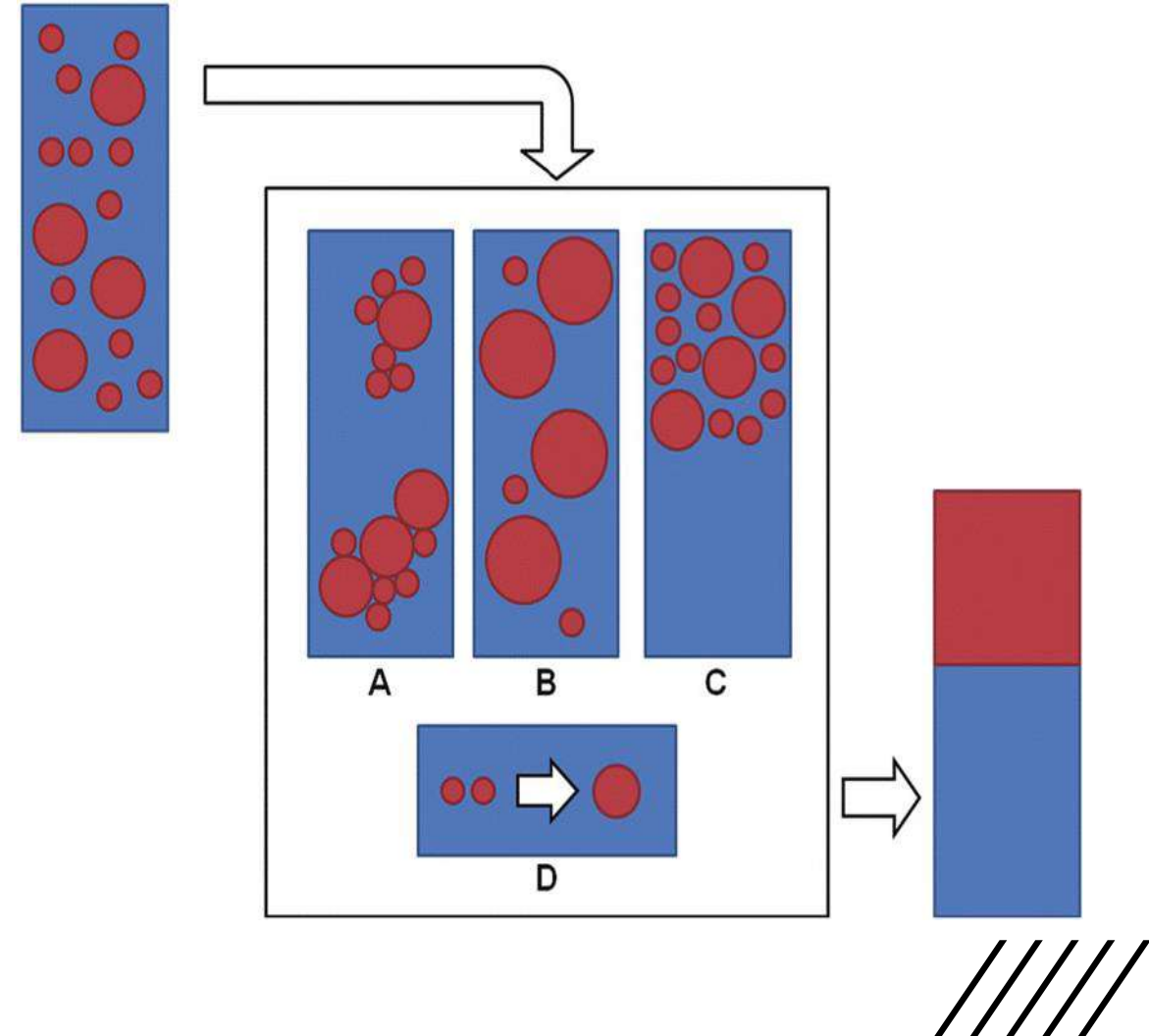
- Fase Inversi didefinisikan sebagai perubahan jenis emulsi dari emulsi O/W menjadi emulsi W/O, dan sebaliknya.
- Inversi fasa sebagian besar terjadi ketika sifat pengemulsi berubah.
- Misalnya, dalam emulsi O/W yang distabilkan dengan surfaktan nonionik tipe polioksietilena (misalnya, tween 20, 80), peningkatan suhu dapat membuat pengemulsi lebih hidrofobik, dan fase minyak dapat menjadi fase kontinu, membentuk emulsi W/O



Stabilitas Sediaan Emulsi

Flocculation

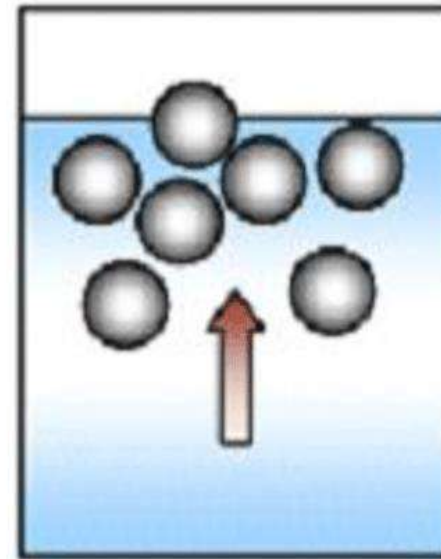
- Flokulasi terjadi ketika dua tetesan dihubungkan satu sama lain, tetapi tanpa kehilangan identitas masing-masing, yaitu, droplet tidak bergabung menjadi satu droplet dan memiliki lapisan antar muka yang terpisah
- Droplet yang terflokulasi dapat didispersikan kembali dengan mencampur atau mengencerkan sistem dengan fase kontinu.
- Flokulasi adalah hasil dari gaya tarik Van der Waals, dan gaya meningkat secara dramatis ketika jarak antar droplet berkurang.



Stabilitas Sediaan Emulsi

Sedimentation and Creaming

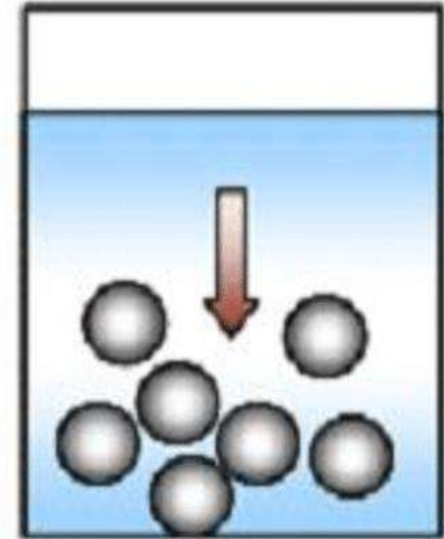
- Flokulasi menghasilkan peningkatan ukuran rata-rata tetesan, dan biasanya mereka akan menyebabkan *creaming* atau sedimentasi.
- Karena perbedaan densitas, fase minyak dan fase air dari emulsi cenderung terpisah setelah waktu penyimpanan tertentu
- *Creaming* dan sedimentasi terjadi karena efek gravitasi dan keduanya disebut sebagai pemisahan gravitasi



a

Bobot jenis fase terdispersi < bobot jenis medium pendispersi

Bobot jenis fase terdispersi > bobot jenis medium pendispersi



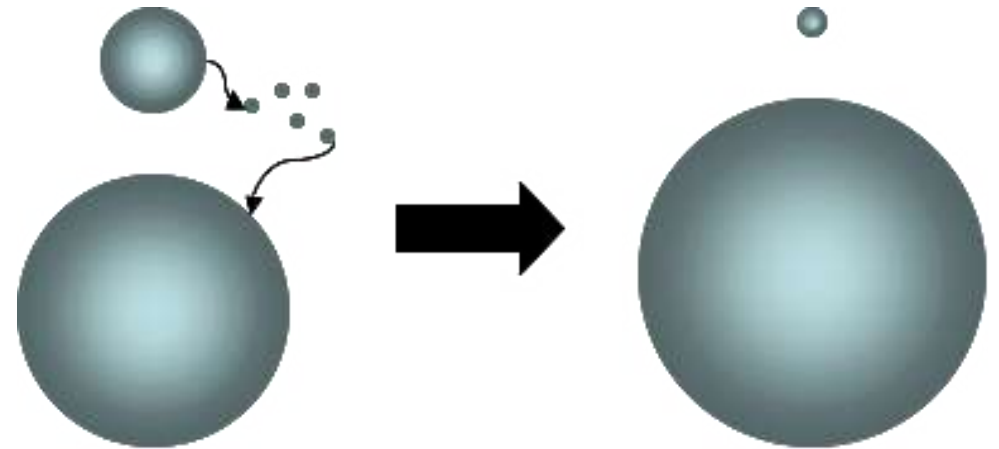
b



○ Stabilitas Sediaan Emulsi

Oswald Ripening

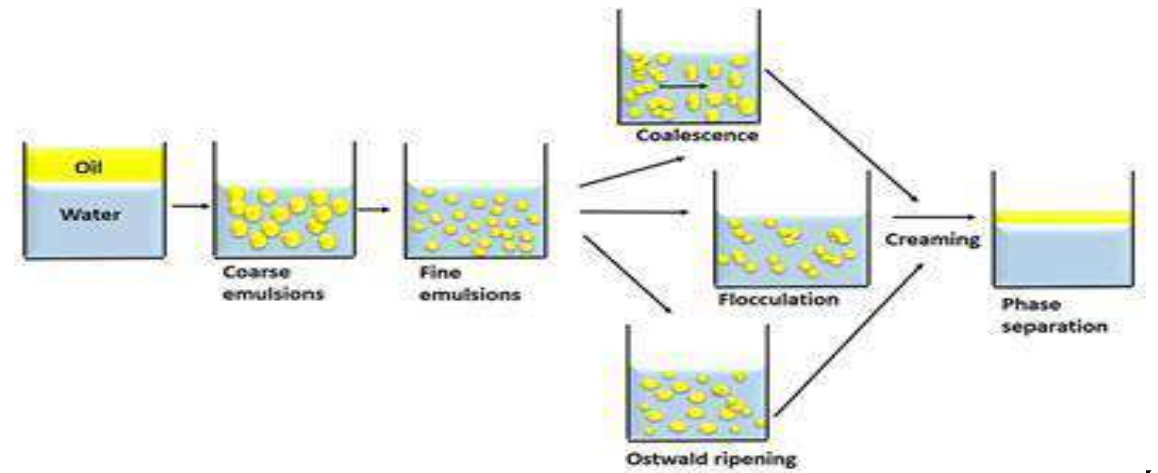
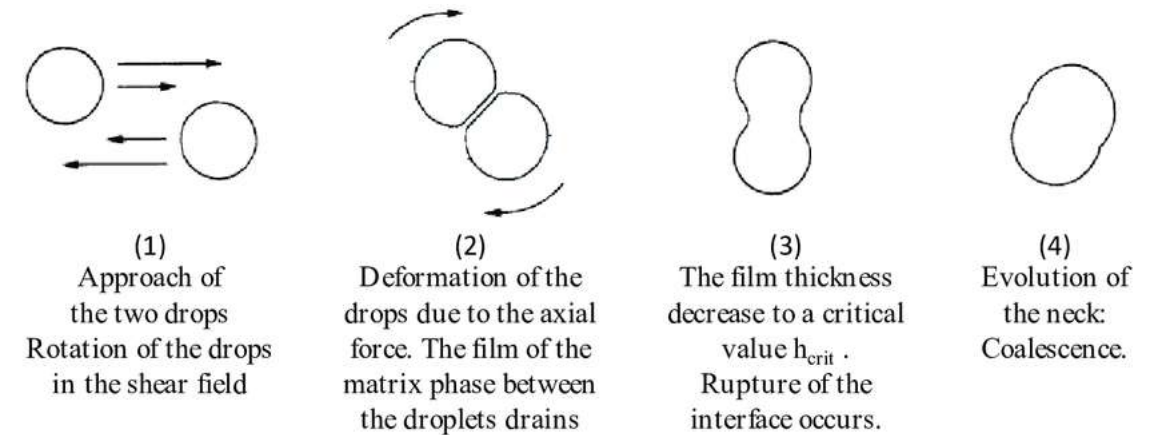
- Secara luas diamati dalam emulsi O/W di mana droplet minyak yang lebih kecil berdifusi melalui fase air dan bergabung dengan droplet minyak yang lebih besar.
- Seiring waktu, jumlah droplet yang lebih besar meningkat dan pemisahan fase terjadi.
- ***Ostwald ripening*** adalah proses spontan termodinamika, dan itu disebabkan oleh droplet yang lebih besar mempunyai energi yang lebih stabil energi daripada partikel yang lebih kecil.



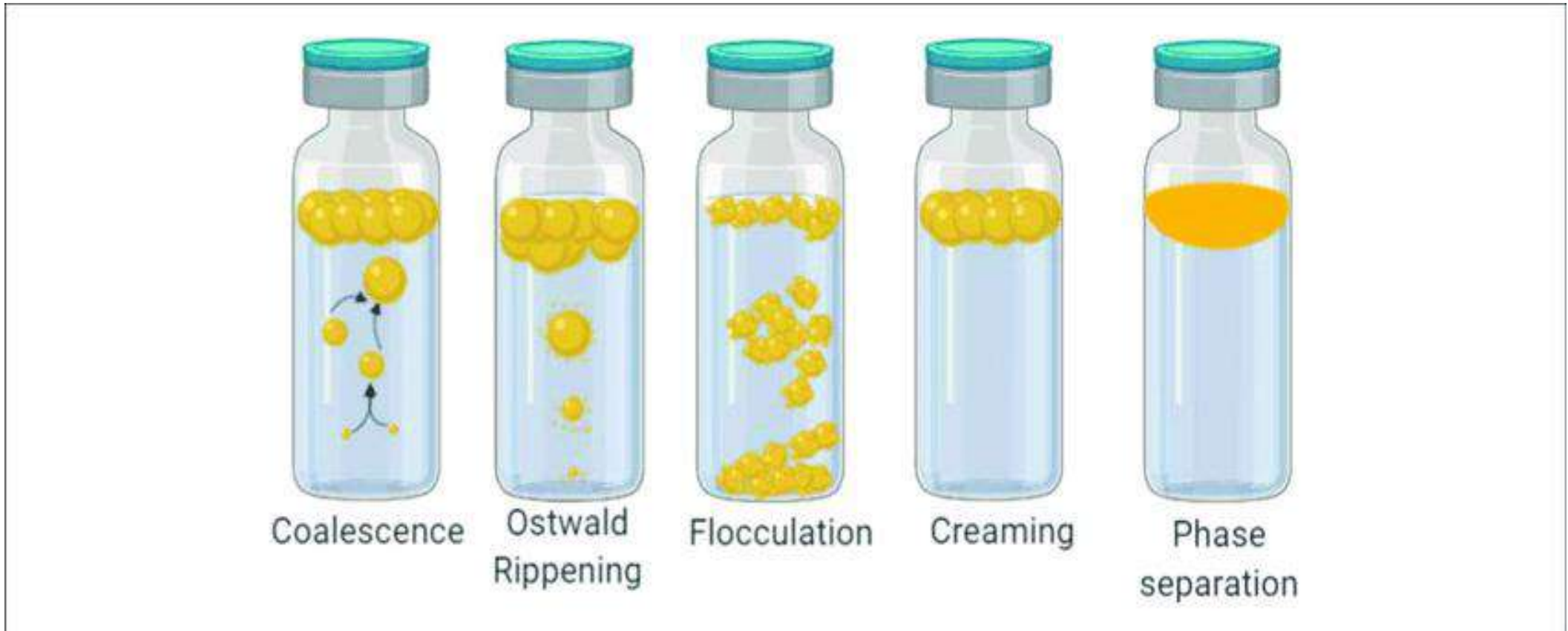
Stabilitas Sediaan Emulsi

Coalescence

- Proses ireversibel dimana dua atau lebih droplet bergabung membentuk droplet tunggal. Mekanisme utama yang mengarah pada pemisahan fase emulsi adalah koalesensi tetesan, di mana tetesan bergabung bersama untuk mengurangi total area antarmuka yang ada
- Hal ini dapat terjadi jika droplet emulsi saling mendekati satu sama lain dalam lapisan krim, dalam flok, atau selama Ostwald ripening.
- Ketika droplet mendekati satu sama lain sangat dekat, film cair di antara droplet mengalami beberapa fluktuasi termal, dan ketika ketebalan film mendekati nilai kritis, keruntuhan film terjadi yang mengakibatkan droplet pecah.
- Tegangan antarmuka yang lebih rendah adalah salah satu sifat penting bagi surfaktan untuk menyiapkan emulsi tetapi menyebabkan fluktuasi film.



○ Stabilitas Sediaan Emulsi



○ Strategi Formulasi Emulsi Yang Stabil

Stabilitas emulsi dipengaruhi oleh:

- Ukuran partikel
- Konsentrasi fase dalam
- Viskositas fase luar

1. Memperkecil ukuran droplet
 - a. Homogenisasi : metode dan durasi
Kondisi homogenisasi terhadap emulsi menunjukkan bahwa semakin lama durasi homogenisasi yang dilakukan dapat memperkecil ukuran droplet emulsi.
 - b. Jumlah emulgator
Semakin tinggi konsentrasi emulgator yang digunakan akan memperkecil ukuran droplet yang dihasilkan
2. Jenis emulgator dan nilai HLB yang sesuai
3. Penentuan rasio fase (20:80, 30:70, 40:60)

○ Evaluasi sediaan emulsi

Pengujian Jenis Emulsi :

- Metode Warna
- Metode Pengenceran
- Percobaan Pencucian
- Percobaan Cincin
- Percobaan Daya Hantar

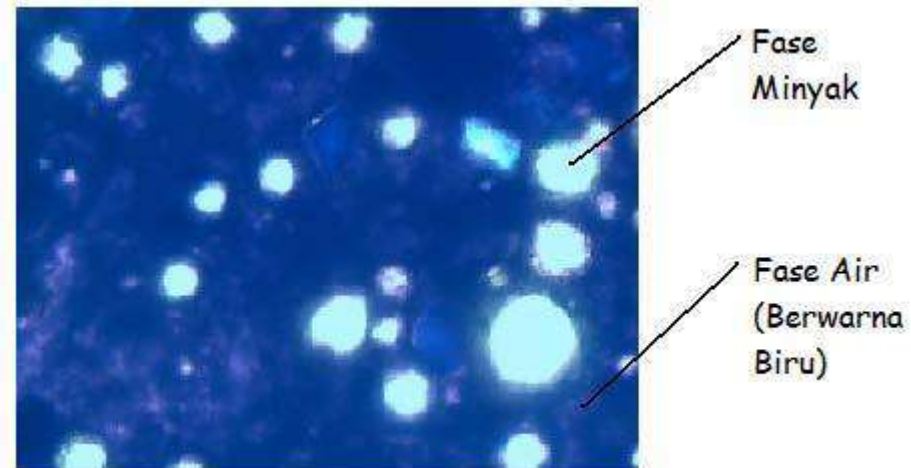
Metode Pengujian Emulsi:

- Metode penuaan yang dipercepat
- Metode pengapungan yang dipercepat
- Metode perubahan daya hantar listrik
- Tingkat dispersitas

○ Pengujian Jenis Emulsi

• Metode Warna

- Emulsi yang diuji ditetesi dengan zat warna:
 - Metilen Biru (larut dalam air) → warna seragam ⇒ M/A
 - Sudan III (larut dalam lemak) → warna seragam ⇒ A/M



○ Pengujian Jenis Emulsi

• Metode Pengenceran

- Fase luar emulsi dapat diencerkan.
- Cara pengujian:
 - Cara I
 - Tipe M/A:
 - Emulsi + air → digojog atau diaduk → emulsi homogen.
 - Emulsi + minyak → emulsi pecah.
 - Tipe A/M:
 - Emulsi + air → emulsi pecah.
 - Emulsi + minyak → digojog atau diaduk → emulsi homogen.
 - Cara II
 - Tipe M/A: 1 tetes emulsi diteteskan dalam air → terdistribusi
 - Tipe A/M: 1 tetes emulsi diteteskan dalam air → tetap berada pada permukaan air.

○ Pengujian Jenis Emulsi

- **Metode Pencucian**

- Hanya emulsi M/A yang mudah dicuci dengan air.
- Mencuci emulsi A/M sering menyulitkan.

- **Metode Cincin**

- Satu tetes emulsi diuji pada kertas saring
- Tipe M/A → membentuk cincin air di sekeliling tetesan.

○ Pengujian Jenis Emulsi

- Metode Daya Hantar

- Emulsi tipe M/A yang dapat menghantarkan aliran listrik.
- Pada emulsi tipe A/M, fase luarnya akan berfungsi sebagai isolator.

Metode Pengujian Emulsi

- **Metode penuaan yang dipercepat**

Pengaruh suhu terhadap stabilitas emulsi.

Cara:

1. Emulsi dipanaskan di atas penangas air pada suhu yang ditinggikan.
2. Dicatat waktu yang dibutuhkan untuk emulsi mulai memisah.
3. Jumlah air yang memisah dalam jangka waktu tertentu juga bisa dijadikan sebagai parameter stabilitas emulsi.

○ Metode Pengujian Emulsi

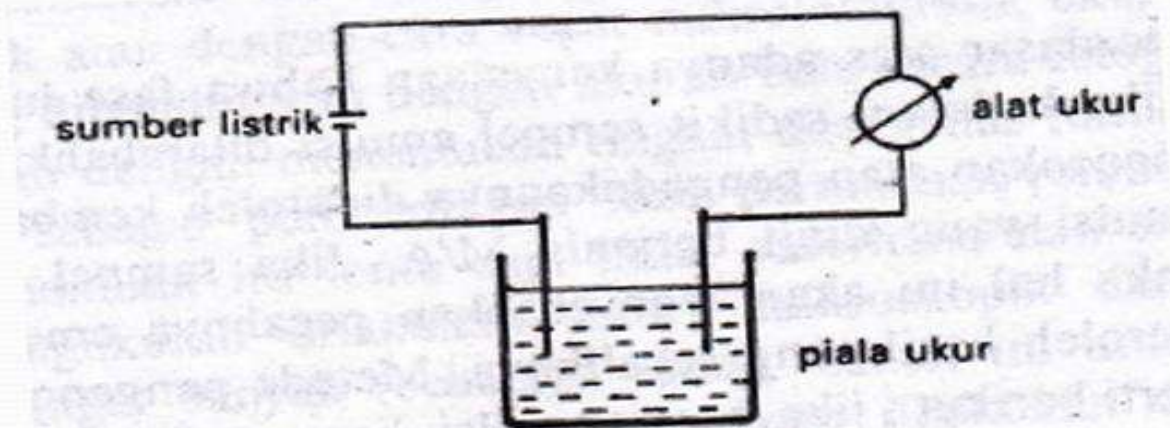
Metode pengapungan yang dipercepat

- Yang diukur adalah tingkat pemisahan fase dalam terhadap fase luar.
- Pada kecepatan sentrifugasi yang konstan, dihitung waktu yang dibutuhkan untuk memisahkan 1 ml air.

Metode Pengujian Emulsi

Metode perubahan daya hantar listrik

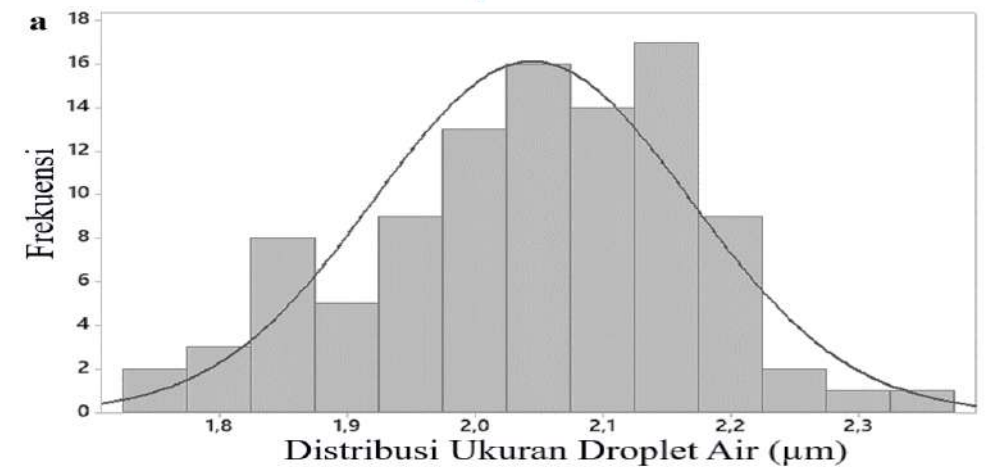
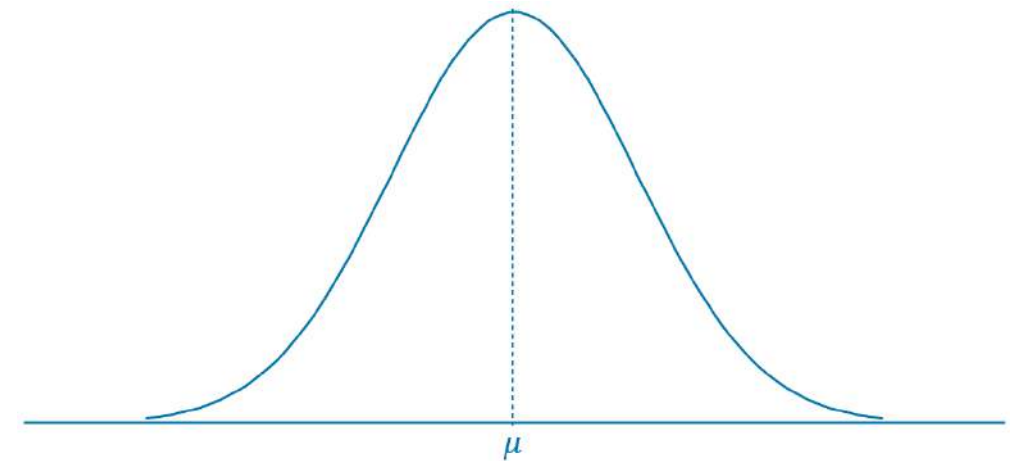
- Untuk menilai stabilitas emulsi tipe A/M.
- Dua elektroda platina yang dihubungkan dengan alat ukur daya hantar dicelupkan dalam emulsi.
- Dihitung berapa waktu yang dibutuhkan hingga menyebabkan perubahan daya hantar → koalesensi.

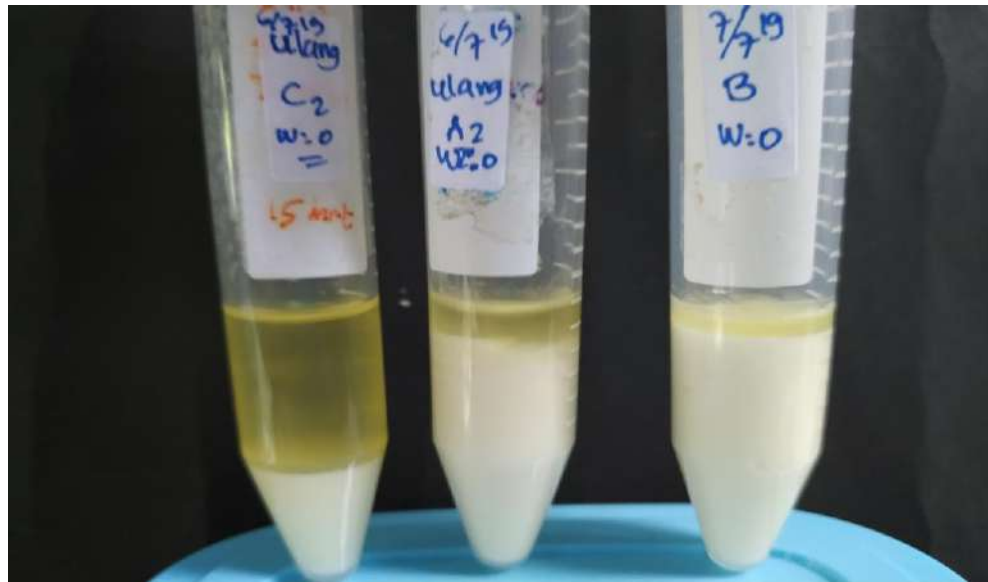
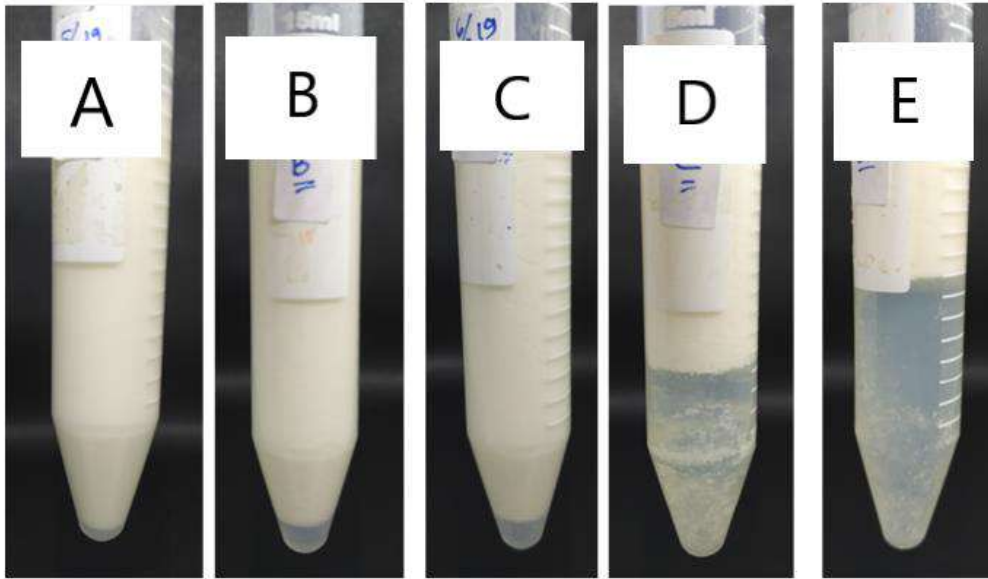


Metode Pengujian Emulsi

Tingkat dispersitas

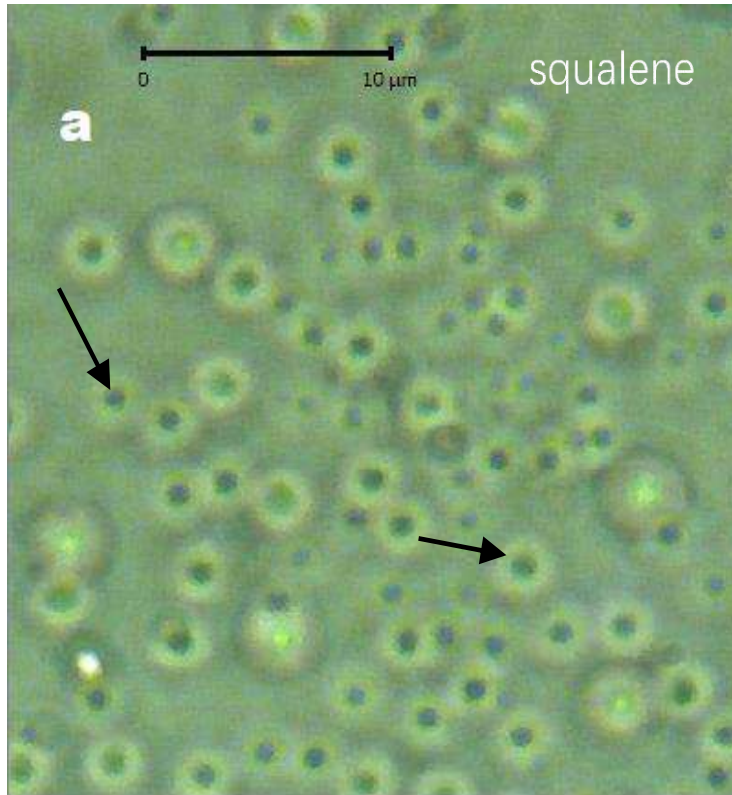
- Prinsip:
 - Pengukuran diameter droplet/tetesan emulsi rata – rata
 - Pengukuran dilakukan secara mikroskopik dan droplet yang dihitung sangat banyak.
- Yang harus diperhatikan;
 - Tidak terjadi perubahan dispersitas selama penyiapan sampel.
 - droplet tidak boleh saling menutupi.



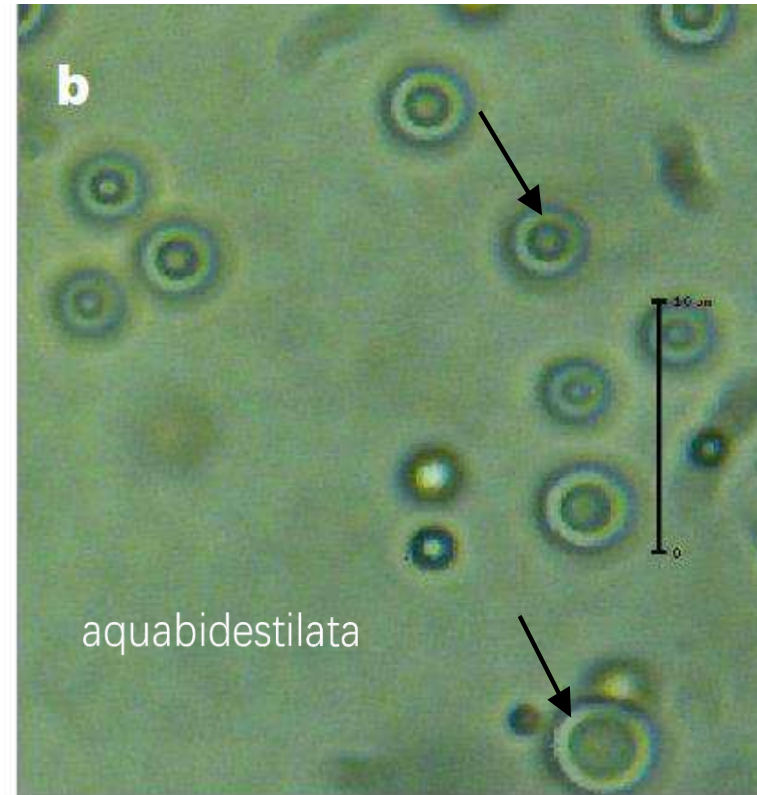


Emulsi ganda

○ Pengamatan Droplet Emulsi



W_1/O



$W_1/O/W_2$



Referensi

1. **Kurniasih, TR., *Formulasi Emulsi Ganda (W1/O/W2) Squalene Sebagai Fase Minyak*. Yogyakarta : STIKES Notokusumo, 2021.**
2. Allen, L. & Ansel, H. C. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
3. Aulton, M. E. & Taylor, K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th Edition. Elsevier Health Sciences, 2018.
4. Departemen Kesehatan RI, Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020